

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 643 132**

51 Int. Cl.:

A61K 45/06	(2006.01)	C07D 233/64	(2006.01)
A61K 9/06	(2006.01)	C07D 403/06	(2006.01)
A61K 9/08	(2006.01)	C07D 413/06	(2006.01)
A61K 9/10	(2006.01)	A61K 9/00	(2006.01)
A61K 47/38	(2006.01)	A61K 9/20	(2006.01)
A61K 31/4172	(2006.01)	A61K 9/48	(2006.01)
A61K 31/4439	(2006.01)	A61K 31/417	(2006.01)
C07D 233/90	(2006.01)	A61K 31/4178	(2006.01)
C07D 401/12	(2006.01)		
C07D 405/12	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.03.2011 PCT/JP2011/055953**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **22.09.2011 WO11115064**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.03.2011 E 11756249 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.07.2017 EP 2548871**

54 Título: **Derivado de imidazol cicloalquilo sustituido**

30 Prioridad:

18.03.2010 JP 2010062155

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

21.11.2017

73 Titular/es:

**DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED (100.0%)
3-5-1, Nihonbashi Honcho
Chuo-ku, Tokyo 103-8426, JP**

72 Inventor/es:

**NAGATA, TSUTOMU;
INOUE, MASAHIRO;
ASHIDA, YUKA;
NOGUCHI, KENGO y
ONO, MAKOTO**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 643 132 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

Derivado de imidazol cicloalquilo sustituido

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un nuevo derivado imidazólico de cicloalquilo sustituido que tiene una excelente actividad inhibitoria de TAFIa.

Técnica antecedente

10 Cuando aparecen trastornos en la sangre *in vivo*, se activan las plaquetas y/o cascadas de coagulación para evitar que las fugas sanguíneas formen trombos, que a su vez suprimen la hemorragia. La trombina formada mediante la activación de la cascada de coagulación escinde fibrinógeno para formar fibrina insoluble. La fibrina está presente en forma de una red en trombos y funciona para reforzar los trombos. Esta reacción se llama coagulación. La fibrina formada se degrada a continuación a través de una reacción *in-vivo*. Esta reacción es fibrinólisis. En condiciones normales, la coagulación y la fibrinólisis se equilibran, y no se acumulan cantidades anormales de trombos en los vasos sanguíneos. No obstante, una vez el equilibrio se interrumpe para acelerar la coagulación, puede entrar en un estado que es probable que se forme un trombo en los vasos sanguíneos, conduciendo a diversas enfermedades que se atribuyen a la trombosis. La formación de trombos es causada por tres factores (tríada de Virchow: cambio en las propiedades de las paredes vasculares, cambio en los componentes sanguíneos y cambio en el flujo sanguíneo). Los trastornos atribuidos a la formación de trombos son una de las causas más generales de muertes entre naciones avanzadas.

20 El TAFI (inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina) es una carboxipeptidasa que se produce en el hígado y se secreta dentro de la sangre. Esta enzima se activa a través de escisión de residuos de aminoácido N-terminal 92 mediante la trombina o complejos de la trombina/trombomodulina. El TAFI también se denomina procarboxipeptidasa U, procarboxipeptidasa R o plasma procarboxipeptidasa B.

25 El TAFI activado se denomina TAFIa. El TAFIa inhibe la fibrinólisis retirando el residuo Arg o Lys terminal-C de la fibrina o los productos de degradación de la fibrina (FDPs), que son los componentes principales de los trombos. Dos enzimas, tPA (activador del plasminógeno tisular) y plasminógeno, que inducen y promueven la fibrinólisis, se unen al residuo Lys de la fibrina o los FDPs a través de sus sitios de unión Lys. Sobre la superficie de la molécula de fibrina, el tPA activa posteriormente el plasminógeno y lo convierte en plasmina para iniciar la fibrinólisis. La plasmina escinde la fibrina, y aparece un residuo Lys o Arg en el terminal C de los FDPs formados. La continuación de la fibrinólisis permite que el plasminógeno y el tPA se unan nuevamente a los residuos Lys de los FDPs para formar adicionalmente plasmina. Esto promueve eficazmente la fibrinólisis (mecanismo de respuesta positiva de la fibrinólisis). El TAFIa inhibe la activación de plasminógeno del tPA sobre la molécula de fibrina retirando los residuos Lys del terminal C de los FDPs. Como resultado, no se produce una fibrinólisis eficaz. El TAFIa suprime el mecanismo de respuesta positiva de la fibrinólisis. Estos hallazgos se describen en detalle en una revisión sobre el TAFI y sus inhibidores (Bibliografía no de patente 1).

35 Tal como se describe anteriormente, el equilibrio delicado entre la coagulación y la fibrinólisis se logra *in vivo*. Cuando la coagulación se ve acelerada por trastornos o similares, es probable que se formen trombos, desarrollando varias enfermedades. Entre tales enfermedades se incluye infarto de miocardio, angina de pecho, síndrome coronario agudo, infarto cerebral, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, oclusión arterial periférica, septicemia, síndrome de coagulación intravascular diseminada y fibrosis pulmonar.

40 El tratamiento previo de trombosis a menudo a atacado las enzimas en las cascadas de coagulación. Estas enzimas incluyen el factor de coagulación activado X (Xa), trombina y similares. Los inhibidores contra estas enzimas corren el riesgo de tener una potencial reacción adversa tal como hemorragia. No puede esperarse que la heparina o la heparina de bajo peso molecular ejerzan una eficacia del fármaco en la administración oral y requiere su administración en hospitales. La wafarina se puede administrar oralmente pero requiere pruebas sanguíneas periódicas en razón de interactuar con otros fármacos, etc. La aspirina es un fármaco que se puede administrar oralmente que inhibe la formación de trombos suprimiendo la activación de las plaquetas, pero tiene una reacción adversa como la gastrorragia. Una meta para mejorar adicionalmente las terapias actuales es evitar que se prolongue el tiempo de sangrado mientras que se mantenga el alto efecto terapéutico mediante la administración de fármacos. Se cree que los inhibidores de TAFIa tienen poco riesgo de hemorragia, porque no influyen en el proceso de la hemostasis que involucra la coagulación y las plaquetas.

55 En patologías en las que puede surgir que probablemente se forme un trombo debido a reacción de coagulación aceleradas, los trombos pueden retirarse más rápidamente haciendo eficaz la fibrinólisis a través de la inhibición de TAFIa. Esto puede esperarse que ejerza efectos excelentes sobre el tratamiento/prevenición de enfermedades atribuidas a los trombos. Hasta el momento se han informado sobre algunos casos de experimentos en animales que han mostrado un efecto antitrombótico inhibiendo el TAFIa.

Hay un informe de que la administración intravenosa de un polipéptido inhibidor de TAFIa que consiste en 39 aminoácidos (inhibidor de carboxipeptidasa de patata (PCI)) a ratones mostró un efecto antitrombótico en modelos

de trombos inducidos con cloruro (Bibliografía no de patentes 2).

Un inhibidor de TAFIa de bajo peso molecular redujo la cantidad de trombos en aproximadamente el 35 % en administración intravenosa a modelos de conejos de trombosis venosa (Bibliografía no de patentes 3)

- 5 Un compuesto inhibidor de TAFIa de bajo peso molecular mostró, en modelos de ratas de tromboembolismo, una reducción en la cantidad de depósitos de trombos en el riñón con el efecto de aumentar un marcador de la fibrinólisis del dímero D así como un efecto antitrombótico comparable en una dosis reducida de tPA en uso combinado con tPA (Bibliografías no de patentes 4 y 5).

Las Bibliografías de patentes 1 a 5 desvelan compuestos que presentan actividad inhibitoria de TAFIa.

Listado de citas

10 Bibliografía de patentes

- Bibliografía de patentes 1: Folleto de publicación internacional n.º WO 2002/014285
 Bibliografía de patentes 2: Folleto de publicación internacional n.º WO 2003/061652
 Bibliografía de patentes 3: Folleto de publicación internacional n.º WO 2003/061653
 Bibliografía de patentes 4: Folleto de publicación internacional n.º WO 2005/105781
 15 Bibliografía de patentes 5: Folleto de publicación internacional n.º WO 2003/013526
 Bibliografía de patentes 6: Documento US 2003/199522 A1

Bibliografía no de patentes

- Bibliografía no de patentes 1: Willemse JL, Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2009, 7, 1962-71
 Bibliografía no de patentes 2: Wang X. y col., Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2006, 3, 403-410
 20 Bibliografía no de patentes 3: Bunnage ME., y col., Journal of Medicinal Chemistry, 2007, 50, 6095-6103
 Bibliografía no de patentes 4: Muto, Y., y col., Critical Care Med., 2009, 37, 1744-1749
 Bibliografía no de patentes 5: Suzuki, K., The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2004, 309, 607-615

Sumario de la invención

25 Problema técnico

Los compuestos actualmente conocidos que tienen una actividad inhibitoria de TAFIa son menos que satisfactorios en términos de eficacia o seguridad tal como el riesgo de hemorragia, y existe una gran demanda para un inhibidor de TAFIa que sea excelente en seguridad y eficacia.

Solución al problema

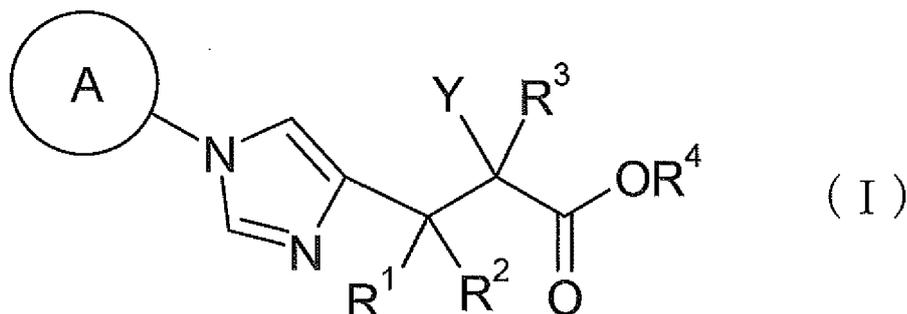
- 30 Los presentes inventores han llevado a cabo diversas síntesis y estudios con el fin de obtener un fármaco terapéutico para el infarto de miocardio, angina de pecho, síndrome coronario agudo, infarto cerebral, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, oclusión arterial periférica, septicemia, síndrome de coagulación intravascular diseminada o fibrosis pulmonar que tiene una actividad inhibitoria de TAFIa excelente. Como resultado, los presente inventores han completado la presente invención encontrando que un derivado imidazólico de cicloalquilo sustituido
 35 que tiene una estructura particular o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo presenta una actividad inhibitoria de TAFIa excelente.

La presente invención proporciona un derivado imidazólico de cicloalquilo sustituido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que presenta una actividad inhibitoria de TAFIa excelente y un fármaco farmacéutico que contiene lo mismo.

40 Específicamente, la presente invención proporciona:

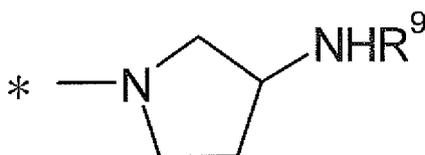
- (1) un compuesto representado por la fórmula general (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo:

[Fórmula 1]



en la que A representa un grupo cicloalquilo C3 a C12 que puede sustituirse con uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados entre un grupo flúor, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C1 a C6, un grupo alcoxi C1 a C6, un grupo ariloxi y un grupo heterociclioxi; R¹, R² y R³ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo de flúor o un grupo alquilo C1 a C6; R⁴ representa un átomo de hidrógeno o un grupo profármaco; e Y representa un grupo: -CH₂-CHR⁵-CH₂-NHR⁶ (en el que R⁵ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1 a C6 o un grupo alcoxi C1 a C6, y R⁶ representa un átomo de hidrógeno o un grupo profármaco), -O-CHR⁷-CH₂-NHR⁸ (en el que R⁷ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1 a C6 o un grupo alcoxi C1 a C6, y R⁸ representa un átomo de hidrógeno o un grupo profármaco), o

[Fórmula 2]



(en la que R⁹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo profármaco y * representa la posición para la sustitución)

en el que el grupo profármaco representado por R⁴ es un grupo [(isopropoxicarbonil)oxi]etilo; un grupo alquilo C1 a C6 que puede sustituirse con uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados entre un grupo alcaniloxi C2 a C6, un grupo (cicloalquilo C3 a C6)carboniloxi y un grupo arilo; o un grupo heterocicliarilo que puede sustituirse con uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados entre un grupo oxo y un grupo alquilo C1 a C6; y

en la que el grupo profármaco representado por R⁶, R⁸ o R⁹ es un grupo alcanilo C1 a C6 que puede sustituirse con uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados entre un grupo amino, un grupo halogeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxi, un grupo carbamilo, un grupo alcoxi C1 a C6, un grupo arilo y un grupo heterocicli; un grupo (alcoxi C1 a C6)carbonilo que puede sustituirse con uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados entre un grupo alquilo C1 a C6, un grupo alcaniloxi C2 a C6, un grupo (cicloalquilo C3 a C6)carboniloxi y un grupo arilo; o un grupo heterocicliarilalquiloxycarbonilo que puede sustituirse con uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados entre un grupo oxo y un grupo alquilo C1 a C6;

(2) el compuesto de acuerdo con (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que A es un grupo ciclobutilo, un grupo ciclohexilo, un grupo cicloheptilo, un grupo biciclo[3.1.0]hexilo, un grupo biciclo[2.2.1]heptilo o un grupo adamantilo, cada uno de los cuales puede sustituirse con uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados entre un grupo de flúor, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C1 a C6, un grupo alcoxi C1 a C6, un grupo ariloxi y un grupo heterociclioxi;

(3) el compuesto de acuerdo con (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que A es un grupo ciclobutilo, un grupo ciclohexilo, un grupo cicloheptilo, un grupo biciclo[3.1.0]hexilo, un grupo biciclo[2.2.1]heptilo o un grupo adamantilo, cada uno de los cuales puede sustituirse con uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados entre un grupo hidroxilo, un grupo metilo y un grupo etilo;

(4) el compuesto de acuerdo con (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que A es un grupo ciclohexilo que puede sustituirse con uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados entre un grupo de flúor, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C1 a C6, un grupo alcoxi C1 a C6, un grupo ariloxi y un grupo heterociclioxi;

(5) el compuesto de acuerdo con (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que A es un grupo cicloalquilo C3 a C12 sustituido con uno o dos grupos alquilo C1 a C6 idénticos o diferentes;

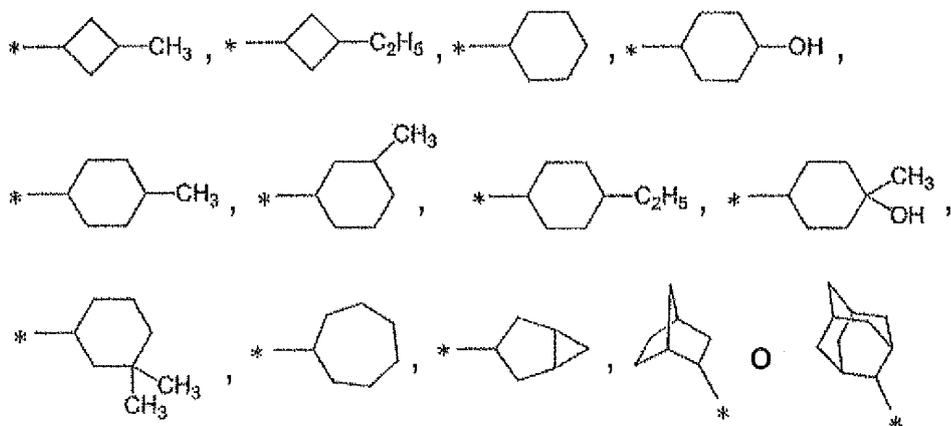
(6) el compuesto de acuerdo con (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que A es un grupo cicloalquilo C3 a C12 sustituido con un grupo metilo o un grupo etilo;

(7) el compuesto de acuerdo con (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que A es un grupo ciclohexilo sustituido con uno o dos grupos alquilo C1 a C6 idénticos o diferentes;

(8) el compuesto de acuerdo con (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que A es un grupo ciclohexilo sustituido con un grupo metilo o un grupo etilo;

(9) el compuesto de acuerdo con (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que A es un grupo:

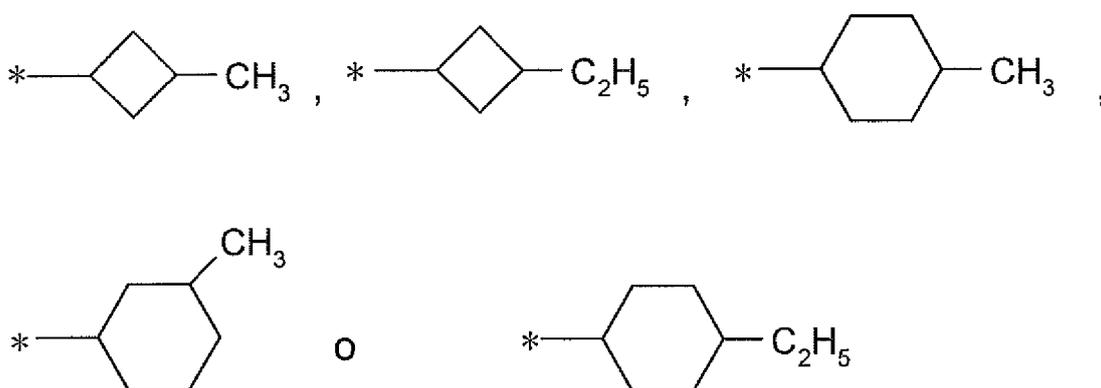
[Fórmula 3]



(en la que * representa la posición para la sustitución);

5 (10) el compuesto de acuerdo con (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que A es un grupo:

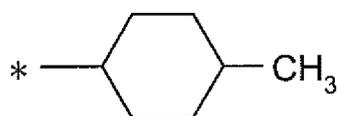
[Fórmula 4]



(en la que * representa la posición para la sustitución);

10 (11) el compuesto de acuerdo con (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que A es el grupo:

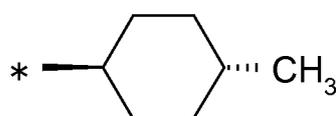
[Fórmula 5]



(en la que * representa la posición para la sustitución);

15 (12) el compuesto de acuerdo con (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que A es el grupo:

[Fórmula 6]



(en la que * representa la posición para la sustitución);

20 (13) el compuesto de acuerdo con una cualquiera de (1) a (12) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Y es el grupo: $-\text{CH}_2-\text{CHR}^5-\text{CH}_2-\text{NHR}^6$ (en el que R^5 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1 a C6 o un grupo alcoxi C1 a C6, y R^6 representa un átomo de hidrógeno o un grupo profármaco como

se ha definido en (1));

(14) el compuesto de acuerdo con (13) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁵ es un átomo de hidrógeno;

5 (15) el compuesto de acuerdo con (13) o (14) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁶ es un átomo de hidrógeno;

(16) el compuesto de acuerdo con (13) o (14) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁶ es un grupo profármaco como se ha definido en (1);

10 (17) el compuesto de acuerdo con (16) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el grupo profármaco representado por R⁶ es un grupo fenilalanilo, un grupo L-norleucilo, un grupo [(5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi]carbonilo, un grupo [1-(isobutiriloxi)etoxi]carbonilo, un grupo [1-(2,2-dimetilpropanoiloxi)etoxi]carbonilo, grupo ({1-[(ciclohexilcarbonil)oxi]etoxi}carbonilo) o un grupo (1-acetoxietoxi)carbonilo;

(18) el compuesto de acuerdo con una cualquiera de (1) a (12) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Y es el grupo: -O-CHR⁷-CH₂-NHR⁸ (en el que R⁷ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1 a C6 o un grupo alcoxi C1 a C6, y R⁸ representa un átomo de hidrógeno o un grupo profármaco como se ha definido en (1));

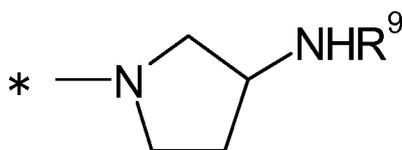
15 (19) el compuesto de acuerdo con (18) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁷ es un átomo de hidrógeno;

20 (20) el compuesto de acuerdo con (18) o (19) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁸ es un átomo de hidrógeno;

(21) el compuesto de acuerdo con (18) o (19) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁸ es un grupo profármaco como se ha definido en (1);

(22) el compuesto de acuerdo con una cualquiera de (1) a (12) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Y es el grupo:

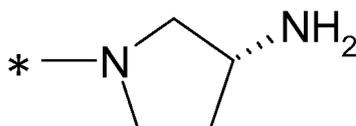
25 [Fórmula 7]



(en el que R⁹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo profármaco como se ha definido en (1), y * representa la posición para la sustitución);

30 (23) el compuesto de acuerdo con una cualquiera de (1) a (12) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Y es el grupo:

[Fórmula 8]



(en la que * representa la posición para la sustitución);

35 (24) el compuesto de acuerdo con una cualquiera de (1) a (12) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Y es el grupo:

[Fórmula 9]



(en la que * representa la posición para la sustitución);

40 (25) el compuesto de acuerdo con una cualquiera de (1) a (24) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que todos, R¹, R² y R³ son un átomo de hidrógeno;

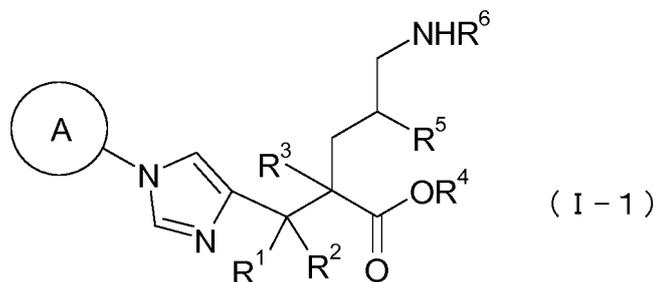
(26) el compuesto de acuerdo con una cualquiera de (1) a (25) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁴ es un átomo de hidrógeno;

(27) el compuesto de acuerdo con una cualquiera de (1) a (25) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁴ es un grupo profármaco como se ha definido en (1);

45 (28) el compuesto de acuerdo con (27) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el grupo profármaco representado por R⁴ es un grupo bencilo o un grupo [(isopropoxicarbonil)oxi]etilo;

(29) un compuesto representado por la fórmula general (1-1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

[Fórmula 10]



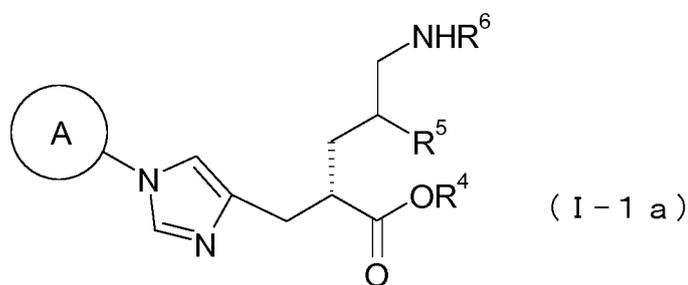
en la que A representa un grupo cicloalquilo C3 a C12 que puede sustituirse con uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados entre un grupo flúor, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C1 a C6, un grupo alcoxi C1 a C6, un grupo ariloxi y un grupo heterocicliloxi; R¹, R² y R³ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo de flúor o un grupo alquilo C1 a C6; R⁴ representa un átomo de hidrógeno o un grupo profármaco como se ha definido en (1); R⁵ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1 a C6 o un grupo alcoxi C1 a C6; y R⁶ representa un átomo de hidrógeno o un grupo profármaco como se ha definido en (1);

(30) el compuesto de acuerdo con (29) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que A es un grupo ciclobutilo, un grupo ciclohexilo, un grupo cicloheptilo, un grupo biciclo[3.1.0]hexilo, un grupo biciclo[2.2.1]heptilo o un grupo adamantilo, cada uno de los cuales puede sustituirse con uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados entre un grupo hidroxilo, un grupo metilo y un grupo etilo; todos de R¹, R² y R³ son un átomo de hidrógeno; R⁴ es un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo C1 a C6 que puede sustituirse con uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados entre un grupo alcaniloxi C2 a C6, un grupo (cicloalquilo C3 a C6)carboniloxi y un grupo arilo; o un grupo heterociclilalquilo que puede sustituirse con uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados entre un grupo oxo y un grupo alquilo C1 a C6; R⁵ es un átomo de hidrógeno; y R⁶ es un átomo de hidrógeno; un grupo alcanilo C1 a C6 que puede sustituirse con uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados entre un grupo amino, un grupo halogeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxi, un grupo carbamoilo, un grupo alcoxi C1 a C6, un grupo arilo y un grupo heterocicilo; un grupo (alcoxi C1 a C6)carbonilo que puede sustituirse con uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados entre un grupo alquilo C1 a C6, un grupo alcaniloxi C2 a C6, un grupo (cicloalquilo C3 a C6)carboniloxi y un grupo arilo; o un grupo heterociclilalquilocarbonilo que puede sustituirse con uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados entre un grupo oxo y un grupo alquilo C1 a C6;

(31) el compuesto de acuerdo con (29) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que A es un grupo ciclohexilo sustituido con uno o dos grupos alquilo C1 a C6 idénticos o diferentes; todos de R¹, R² y R³ son un átomo de hidrógeno; R⁴ es un átomo de hidrógeno, un grupo bencilo o un grupo [(isopropoxicarbonil)oxi]etilo; R⁵ es un átomo de hidrógeno; y R⁶ es un átomo de hidrógeno, un grupo fenilalanilo, un grupo L-norleucilo, un grupo [(5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi]carbonilo, un grupo [1-(isobutiriloxi)etoxi]carbonilo, un grupo [1-(2,2-dimetilpropanoiloxi)etoxi]carbonilo, un grupo [(1-(ciclohexilcarbonil)oxi)etoxi]carbonilo o un grupo (1-acetoxietoxi)carbonilo;

(32) un compuesto representado por la fórmula general (I-1a) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

[Fórmula 11]



en la que A representa un grupo ciclobutilo, un grupo ciclohexilo, un grupo cicloheptilo, un grupo biciclo[3.1.0]hexilo, un grupo biciclo[2.2.1]heptilo o un grupo adamantilo, cada uno de los cuales puede sustituirse con uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados entre un grupo hidroxilo, un grupo metilo y un grupo etilo; R⁴ representa un átomo de hidrógeno; un grupo [(isopropoxicarbonil)oxi]etilo; un grupo alquilo C1 a C6 que puede sustituirse con uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados entre un grupo alcaniloxi C2 a C6, un grupo (cicloalquilo C3 a C6)carboniloxi y un grupo arilo; o un grupo heterociclilalquilo que puede sustituirse con uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados entre un grupo oxo y un grupo alquilo C1 a C6; R⁵ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1 a C6 o un grupo alcoxi C1 a C6; y R⁶ representa un átomo de hidrógeno; un grupo alcanilo C1 a C6 que puede sustituirse con uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados entre un grupo amino, un grupo halogeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxi, un grupo

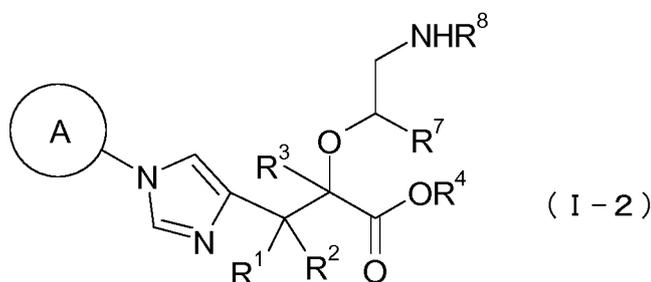
carbamoilo, un grupo alcoxi C1 a C6, un grupo arilo y un grupo heterociclilo; un grupo (alcoxi C1 a C6)carbonilo que puede sustituirse con uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados entre un grupo alquilo C1 a C6, un grupo alcaniloxi C2 a C6, un grupo (cicloalquilo C3 a C6)carboniloxi y un grupo arilo; o un grupo heterociclilalquiloicarbonilo que puede sustituirse con uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados

entre un grupo oxo y un grupo alquilo C1 a C6;
 (33) el compuesto de acuerdo con (32) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que A es un grupo ciclohexilo sustituido con uno o dos grupos alquilo C1 a C6 idénticos o diferentes; R¹, R² y R³ son todos átomos de hidrógeno; R⁴ es un átomo de hidrógeno, un grupo bencilo o un grupo [(isopropoxicarbonil)oxi]etilo; R⁵ es un átomo de hidrógeno; y R⁶ es un átomo de hidrógeno, un grupo fenilalanilo, un grupo L-norleucilo, un grupo [(5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi]carbonilo, un grupo [1-(isobutiriloxi)etoxi]carbonilo, un grupo [1-(2,2-dimetilpropanoiloxi)etoxi]carbonilo, un grupo ({1-[(ciclohexilcarbonil)oxi]etoxi}carbonilo) o un grupo (1-acetoxietoxi)carbonilo;

(34) el compuesto de acuerdo con (32) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que A es un grupo ciclohexilo sustituido con un grupo metilo o un grupo etilo; y todos de R⁴, R⁵ y R⁶ son un átomo de hidrógeno;

(35) un compuesto representado por la fórmula general (I-2) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

[Fórmula 12]



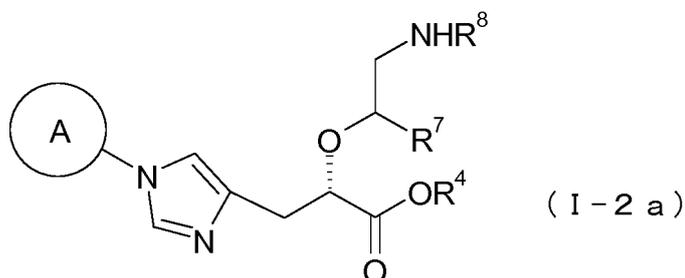
en la que A representa un grupo cicloalquilo C3 a C12 que puede sustituirse con uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados entre un grupo flúor, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C1 a C6, un grupo alcoxi C1 a C6, un grupo ariloxi y un grupo heterocicliloxi; R¹, R² y R³ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo de flúor o un grupo alquilo C1 a C6; R⁴ representa un átomo de hidrógeno o un grupo profármaco como se ha definido en (1); R⁷ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1 a C6 o un grupo profármaco como se ha definido en (1); R⁸ representa un átomo de hidrógeno o un grupo profármaco como se ha definido en (1);

(36) el compuesto de acuerdo con (35) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que A es un grupo ciclobutilo, un grupo ciclohexilo, un grupo cicloheptilo, un grupo biciclo[3.1.0]hexilo, un grupo biciclo[2.2.1]heptilo o un grupo adamantilo, cada uno de los cuales puede sustituirse con uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados entre un grupo hidroxilo, un grupo metilo y un grupo etilo; todos de R¹, R² y R³ son un átomo de hidrógeno; R⁴ es un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo C1 a C6 que puede sustituirse con uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados entre un grupo alcaniloxi C2 a C6, un grupo (cicloalquilo C3 a C6)carboniloxi y un grupo arilo; o un grupo heterociclilalquilo que puede sustituirse con uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados entre un grupo oxo y un grupo alquilo C1 a C6; R⁷ es un átomo de hidrógeno; y R⁸ es un átomo de hidrógeno; un grupo alcanilo C1 a C6 que puede sustituirse con uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados entre un grupo amino, un grupo halogeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxi, un grupo carbamoilo, un grupo alcoxi C1 a C6, un grupo arilo y un grupo heterociclilo; un grupo (alcoxi C1 a C6)carbonilo que puede sustituirse con uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados entre un grupo alquilo C1 a C6, un grupo alcaniloxi C2 a C6, un grupo (cicloalquilo C3 a C6)carboniloxi y un grupo arilo; o un grupo heterociclilalquiloicarbonilo que puede sustituirse con uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados entre un grupo oxo y un grupo alquilo C1 a C6;

(37) el compuesto de acuerdo con (35) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que A es un grupo ciclohexilo sustituido con uno o dos grupos alquilo C1 a C6 idénticos o diferentes; todos de R¹, R² y R³ son un átomo de hidrógeno; R⁴ es un átomo de hidrógeno, un grupo bencilo o un grupo [(isopropoxicarbonil)oxi]etilo; y ambos de R⁷ y R⁸ son un átomo de hidrógeno;

(38) un compuesto representado por la fórmula general (I-2a) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

[Fórmula 13]



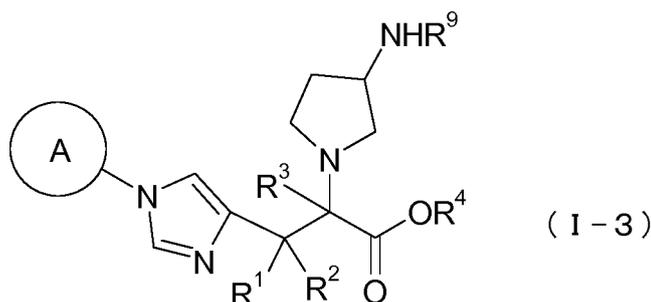
5 en la que A representa un grupo ciclobutilo, un grupo ciclohexilo, un grupo cicloheptilo, un grupo
 biciclo[3.1.0]hexilo, un grupo biciclo[2.2.1]heptilo o un grupo adamantilo, cada uno de los cuales puede sustituirse
 con uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados entre un grupo hidroxilo, un grupo metilo y un grupo
 etilo; R⁴ representa un átomo de hidrógeno; un grupo [(isopropoxicarbonil)oxi]etilo; Un grupo alquilo C1 a C6 que
 puede sustituirse con uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados entre un grupo alcanoiloxi C2 a C6,
 10 un grupo (cicloalquilo C3 a C6)carboniloxi y un grupo arilo; o un grupo heterociclilalquilo que puede sustituirse
 con uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados entre un grupo oxo y un grupo alquilo C1 a C6; R⁷
 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1 a C6 o un grupo alcoxi C1 a C6; y R⁸ representa un
 átomo de hidrógeno o un grupo profármaco como se ha definido en (1);

15 (39) el compuesto de acuerdo con (38) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que A es un
 grupo ciclohexilo sustituido con uno o dos grupos alquilo C1 a C6 idénticos o diferentes; todos de R¹, R² y R³ son
 un átomo de hidrógeno; R⁴ es un átomo de hidrógeno, un grupo bencilo o un grupo [(isopropoxicarbonil)oxi]etilo;
 R⁷ es un átomo de hidrógeno; y R⁸ es un átomo de hidrógeno; un grupo alcanoil C1 a C6 que puede sustituirse
 con uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados entre un grupo amino, un grupo halogeno, un grupo
 hidroxilo, un grupo carboxi, un grupo carbamoilo, un grupo alcoxi C1 a C6, un grupo arilo y un grupo heterociclilo;
 un grupo (alcoxi C1 a C6)carbonilo que puede sustituirse con uno a tres grupos idénticos o diferentes
 20 seleccionados entre un grupo alquilo C1 a C6, un grupo alcanoiloxi C2 a C6, un grupo (cicloalquilo C3 a
 C6)carboniloxi y un grupo arilo; o un grupo heterociclilalquilocarbonilo que puede sustituirse con uno a tres
 grupos idénticos o diferentes seleccionados entre un grupo oxo y un grupo alquilo C1 a C6;

(40) el compuesto de acuerdo con (38) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que A es un
 grupo ciclohexilo sustituido con un grupo metilo o un grupo etilo; y todos de R⁴, R⁷ y R⁸ son un átomo de
 25 hidrógeno;

(41) un compuesto representado por la fórmula general (1-3) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

[Fórmula 14]



30 en la que A representa un grupo cicloalquilo C3 a C12 que puede sustituirse con uno a tres grupos idénticos o
 diferentes seleccionados entre un grupo flúor, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C1 a C6, un grupo alcoxi C1 a
 C6, un grupo ariloxi y un grupo heterocicliloxi; R¹, R² y R³ representan cada uno independientemente un átomo
 de hidrógeno, un grupo de flúor o un grupo alquilo C1 a C6; R⁴ representa un átomo de hidrógeno o un grupo
 profármaco como se ha definido en (1); y R⁹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo profármaco como se
 ha definido en (1);

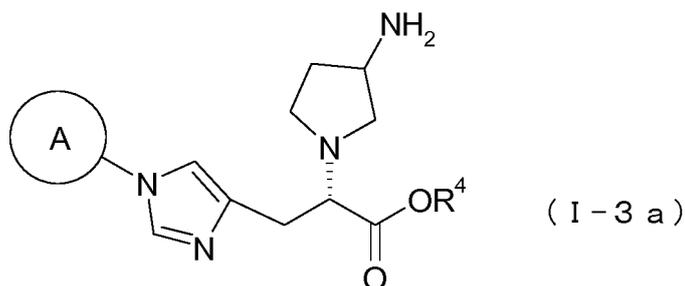
35 (42) el compuesto de acuerdo con (41) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que A es un
 grupo ciclobutilo, un grupo ciclohexilo, un grupo cicloheptilo, un grupo biciclo[3.1.0]hexilo, un grupo
 biciclo[2.2.1]heptilo o un grupo adamantilo, cada uno de los cuales puede sustituirse con uno a tres grupos
 idénticos o diferentes seleccionados entre un grupo hidroxilo, un grupo metilo y un grupo etilo; todos de R¹, R² y R³
 son un átomo de hidrógeno; R⁴ es un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo C1 a C6 que puede sustituirse con
 uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados entre un grupo alcanoiloxi C2 a C6, un grupo (cicloalquilo
 40 C3 a C6)carboniloxi y un grupo arilo; o un grupo heterociclilalquilo que puede sustituirse con uno a tres grupos
 idénticos o diferentes seleccionados entre un grupo oxo y un grupo alquilo C1 a C6; y R⁹ es un átomo de

hidrógeno; un grupo alcanoilo C1 a C6 que puede sustituirse con uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados entre un grupo amino, un grupo halogeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo carbamoilo, un grupo alcoxi C1 a C6, un grupo arilo y un grupo heterociclilo; un grupo (alcoxi C1 a C6)carbonilo que puede sustituirse con uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados entre un grupo alquilo C1 a C6, un grupo alcanoilo C2 a C6, un grupo (cicloalquilo C3 a C6)carbonilo y un grupo arilo; o un grupo heterociclilalquilo carbonilo que puede sustituirse con uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados entre un grupo oxo y un grupo alquilo C1 a C6;

(43) el compuesto de acuerdo con (41) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que A es un grupo ciclohexilo sustituido con uno o dos grupos alquilo C1 a C6 idénticos o diferentes; todos de R¹, R² y R³ son un átomo de hidrógeno; R⁴ es un átomo de hidrógeno, un grupo bencilo o un grupo [(isopropoxicarbonil)oxi]etilo; y R⁹ es un átomo de hidrógeno;

(44) un compuesto representado por la fórmula general (I-3a) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

[Fórmula 15]



en la que A representa un grupo ciclobutilo, un grupo ciclohexilo, un grupo cicloheptilo, un grupo biciclo[3.1.0]hexilo, un grupo biciclo[2.2.1]heptilo o un grupo adamantilo, cada uno de los cuales puede sustituirse con uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados entre un grupo hidroxilo, un grupo metilo y un grupo etilo; y R⁴ representa un átomo de hidrógeno; un grupo [(isopropoxicarbonil)oxi]etilo; un grupo alquilo C1 a C6 que puede sustituirse con uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados entre un grupo alcanoilo C2 a C6, un grupo (cicloalquilo C3 a C6)carbonilo y un grupo arilo; o un grupo heterociclilalquilo que puede sustituirse con uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados entre un grupo oxo y un grupo alquilo C1 a C6;

(45) el compuesto de acuerdo con (44) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que A es un grupo ciclohexilo sustituido con uno o dos grupos alquilo C1 a C6 idénticos o diferentes; y R⁴ es un átomo de hidrógeno, un grupo bencilo o un grupo [(isopropoxicarbonil)oxi]etilo;

(46) el compuesto de acuerdo con (45) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que A es un grupo ciclohexilo sustituido con un grupo metilo o un grupo etilo; y R⁴ es un átomo de hidrógeno;

(47) el compuesto de acuerdo con (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en

- ácido 5-amino-2-[(1-ciclohexil-1H-imidazol-4-il)metil]valérico,
 ácido 5-amino-2-[[1-(4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico,
 ácido 5-amino-2-[[1-(4-etilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico,
 ácido 5-amino-2-[[1-(3-etilciclobutil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico,
 ácido 5-amino-2-[[1-(3-metilciclobutil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico,
 ácido 5-amino-2-[[1-[(1R,3s,5S)-biciclo[3.1.0]hexan-3-il]-1H-imidazol-4-il]metil]valérico,
 ácido 5-amino-2-[[1-(4-hidroxiciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico,
 ácido 5-amino-2-[[1-(4-hidroxi-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico,
 ácido 5-amino-2-[[1-(3-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico,
 ácido 5-amino-2-[[1-cicloheptil-1H-imidazol-4-il]metil]valérico,
 ácido 5-amino-2-[[1-[exo-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-1H-imidazol-4-il]metil]valérico,
 ácido 5-amino-2-[[1-[endo-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-1H-imidazol-4-il]metil]valérico,
 ácido 2-[[1-adamantan-2-il]-1H-imidazol-4-il]metil]-5-aminovalérico,
 ácido 5-amino-2-[[1-(4-fenoxiciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico,
 5-amino-2-[[1-(4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valerato de bencilo,
 ácido 2-[[1-(4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]-5-(L-fenilalanilamino)valérico,
 ácido 2-[[1-(4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]-5-(L-norleucilamino)valérico,
 ácido 2-[[1-(4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]-5-[[5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il]metoxi]carbonil]amino)valérico,
 ácido 5-[[1-(isobutiriloxi)etoxi]carbonil]amino)-2-[[1-(4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico,
 5-[[1-(isobutiriloxi)etoxi]carbonil]amino)-2-[[1-(4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valerato de 1-[(isopropoxicarbonil)oxi]etilo,
 ácido 5-[[1-(2,2-dimetilpropanoilo)etoxi]carbonil]amino)-2-[[1-(4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico,

ácido 5-[[1-(ciclohexilcarbonil)oxi]etoxi]carbonil]amino]-2-[[1-(4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico,
 ácido 2-(2-aminoetoxi)-3-[1-(4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]propiónico,
 ácido 2-[(1R)-2-amino-1-metiletox]i]-3-[1-(4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]propiónico y
 ácido 2-[(3S)-3-aminopirrolidin-1-il]-3-[1-(4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]propiónico;

(48) el compuesto de acuerdo con (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:

ácido (2S)-2-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]-5-[[5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il]metoxi]carbonil]amino]valérico,
 ácido (2S)-5-[[1-(isobutiriloxi)etoxi]carbonil]amino]-2-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazolil]metil]valérico,
 (2S)-5-[[1-(isobutiriloxi)etoxi]carbonil]amino]-2-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valerato de 1-[(isopropoxicarbonil)oxi]etileno,
 ácido (2S)-5-[[1-(2,2-dimetilpropanoiloxi)etoxi]carbonil]amino]-2-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico,
 ácido (2S)-5-[[1-(ciclohexilcarbonil)oxi]etoxi]carbonil]amino]-2-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico,
 ácido (2S)-5-[[1-(acetoxietoxi)carbonil]amino]-2-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico,
 ácido (2S)-2-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]-5-[[2-metilpropanoil]oxi]metoxi]carbonil]amino]valérico,
 ácido (2S)-5-[[2,2-dimetilpropanoil]oxi]metiloxi]carbonil]amino]-2-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico,
 ácido (2S)-5-[[1-(ciclohexilcarbonil)oxi]metoxi]carbonil]amino]-2-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico,
 ácido (2S)-5-[[1-(acetiloxi)metoxi]carbonil]amino]-2-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico y
 ácido (2S)-5-[[1-(isobutiriloxi)etoxi]carbonil]amino]-2-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico;

(49) ácido (2S)-5-[[1-(1R)-1-(isobutiriloxi)etoxi]carbonil]amino]-2-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico;

(50) ácido 5-amino-2-[[1-(4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(51) ácido 5-amino-2-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(52) ácido (2S)-5-amino-2-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(53) una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de acuerdo con una cualquiera de (1) a(52), en la que la sal farmacéuticamente aceptable es p-toluenosulfonato o bencenosulfonato;

(54) ácido (2S)-5-amino-2-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico;

(55) bencenosulfonato del ácido (2S)-5-amino-2-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico;

(56) p-toluenosulfonato del ácido (2S)-5-amino-2-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico;

(57) anhidrato del p-toluenosulfonato del ácido p-(2S)-5-amino-2-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico;

(58) el (2S)-5-amino-2-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-yl]metil]ácido valérico p-toluenosulfónico anhidrato según (58), que se encuentra en forma cristalina que presenta picos máximos en espaciados interplanares d de 23,9, 11,9, 4,5, 4,3 y 3,6 ángstroms en polvo en difracción de rayos X obtenida mediante radiación de cobre K α ;

(59) (2S)-5-amino-2-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-yl]metil]ácido valérico p-toluenosulfónico monohidrato;

(60) el (2S)-5-amino-2-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-yl]metil]ácido valérico p-toluenosulfónico monohidrato según (59), que se encuentra en forma cristalina que presenta picos máximos en espaciados interplanares d de 22,9, 5,0, 4,9, 4,7 y 4,0 ángstroms en polvo en difracción de rayos X obtenida mediante radiación de cobre K α ;

(61) un compuesto según una cualquiera de (1) a (60) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como fármaco farmacéutico;

(62) un compuesto según una cualquiera de (1) a (60) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento o prevención de trombosis o embolismo o una secuela del mismo que incluye: síndrome coronario agudo tal como infarto de miocardio y angina de pecho (angina estable y angina no estable); tromboembolismo venoso tal como trombosis venosa profunda y embolia pulmonar; trombosis o embolismo que aparecen en el sistema cardiovascular tras una operación quirúrgica tal como revascularización del vaso, angioplastia, colocación de endoprótesis y cirugía de bypass; trombosis o embolismo tras una operación de reemplazo de articulación artificial tal como una operación de reemplazo de articulación de la rodilla y una operación de reemplazo de la articulación de la cadera; enfermedad intravascular relacionada con una inflamación tal como septicemia o síndrome de coagulación intravascular diseminada (DIC); enfermedad

relacionada o derivada de un trastorno vascular periférico tal como oclusión arterial periférica (PAO), arterioesclerosis y diabetes mellitus; enfermedad relacionada con un tumor tal como cáncer sólido o cáncer sanguíneo; y enfermedad en un órgano atribuida a un trombo o émbolo tal como émbolo pulmonar, infarto cerebral e infarto renal;

5 (63) un compuesto según una cualquiera de (1) a (60) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento o prevención de trombosis o embolismo que incluye: enfermedad causada por el contacto con materia extraña en el cuerpo, incluyendo la materia extraña un dispositivo médico tal como una prótesis de articulación usada en el reemplazo de articulaciones, un catéter vascular, una prótesis sanguínea, una endoprótesis sanguínea y una válvula prostética; y enfermedad causada por contacto entre sangre y dispositivo médico fuera del cuerpo, incluyendo el dispositivo médico una bomba oxigenadora que se usa en operaciones cardíacas y un dispositivo médico que se usa en la hemodiálisis;

10 (64) un compuesto según una cualquiera de (1) a (60) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad relacionada con la trombosis o embolismo o acompañada por la deposición de fibrina o fibrosis que incluye: enfermedad pulmonar como hipertensión pulmonar, síndrome de dificultad respiratoria adulto, fibrosis pulmonar e hipertensión pulmonar tromboembólica crónica; enfermedad renal tal como glomerulonefritis (incluida glomerulonefritis aguda, glomerulonefritis crónica, nefritis nefrótica y glomerulonefritis rápida progresiva), infarto renal y nefritis diabética; enfermedad hepática tal como fibrosis hepática, hepatitis y cirrosis hepática; enfermedad ocular asociada con deposición de fibrina en el ojo; disfunción orgánica tras un trasplante o extirpación orgánica; trastorno microcirculatorio causado por microtrombo, incluido microangiopatía trombótica; y enfermedades o síntomas asociados con migración de las células cancerígenas o metástasis;

20 (65) un compuesto según una cualquiera de (1) a (60) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de infarto de miocardio, angina de pecho, síndrome coronario agudo, infarto cerebral, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, oclusión arterial periférica, septicemia, síndrome de coagulación intravascular diseminada o fibrosis pulmonar;

25 (66) una composición farmacéutica que contiene un compuesto según una cualquiera de (1) a (60) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable;

(67) uso de un compuesto según una cualquiera de (1) a (60) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de un medicamento para el tratamiento de infarto de miocardio, angina de pecho, síndrome coronario agudo, infarto cerebral, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, oclusión arterial periférica, septicemia, síndrome de coagulación intravascular diseminada o fibrosis pulmonar;

30 (68) para un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso según una cualquiera de (61) a (65) en el que el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo se formula para la inyección;

35 (69) una composición farmacéutica para su inyección que contiene un compuesto según una cualquiera de (1) a (60) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable;

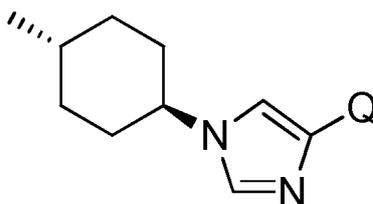
(70) uso de una composición farmacéutica para su inyección que contiene un compuesto según una cualquiera de (1) a (60) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de infarto de miocardio, angina de pecho, síndrome coronario agudo, infarto cerebral, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, oclusión arterial periférica, septicemia, síndrome de coagulación intravascular diseminada o fibrosis pulmonar;

40 (71) una composición farmacéutica que contiene un compuesto según una cualquiera de (1) a (60) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o dos o más fármacos seleccionador a partir de un anticoagulante, un fármaco antiplaquetario, una enzima relacionada con fibrinólisis, un fármaco anticáncer, un fármaco antiinflamatorio, un fármaco antifibrótico, un fármaco hipotensivo, un fármaco de hipertensión antipulmonar y un fármaco inmunosupresivo como principios activos.

También se desvelan en el presente documento productos intermedios de un derivado de imidazol sustituido con cicloalquilo que tiene la fórmula general (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

(72) un compuesto representado por la siguiente fórmula general o una sal del mismo:

[Fórmula 16]

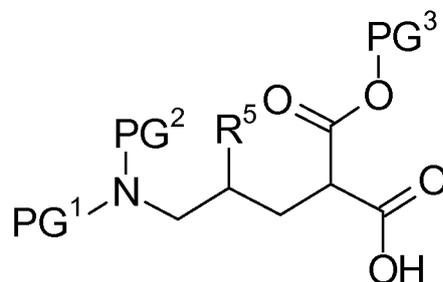


(A)

50 en el que Q representa un grupo COOR, un grupo hidroximetilo o un grupo formilo y R representa un grupo alquilo C1 a C6;

(73) un compuesto representado por la siguiente fórmula general o una sal del mismo:

[Fórmula 17]

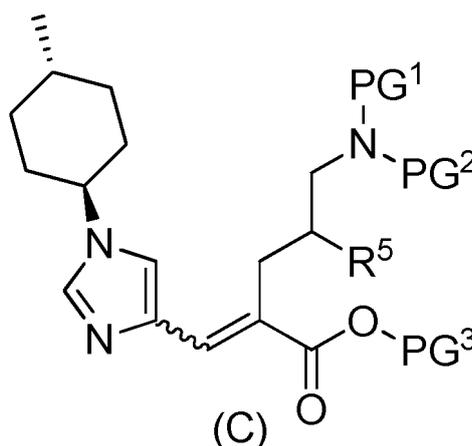


(B)

5 1 en la que R⁵ es como se ha definido anteriormente; PG¹ representa un grupo protector para el grupo amino; PG² representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector para el grupo amino; y PG³ representa un grupo protector para el grupo carboxi; y

(74) un compuesto representado por la siguiente fórmula general o una sal del mismo:

[Fórmula 18]



(C)

10 en la que R⁵, PG¹, PG² y PG³ son como se han definido anteriormente.

Efectos ventajosos de la invención

15 Un derivado imidazólico de cicloalquilo sustituido de la presente invención representado mediante la fórmula general (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tiene una actividad inhibitoria de TAFIa excelente y presenta buena capacidad de absorción oral, concentración de plasma y retención en sangre, y un efecto farmacológico excelente. Por otra parte, el compuesto de la fórmula general (I) de la presente invención o de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo es excelente en disposición tal como biodistribución y retención en sangre, libre de prolongación de tiempo de sangrado y también altamente seguro.

20 Por lo tanto, El derivado imidazólico de cicloalquilo sustituido de la presente invención representado mediante la fórmula general (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo es útil como fármaco farmacéutico (en particular, como fármaco preventivo o terapéutico, preferentemente un fármaco terapéutico, para una enfermedad causada por la inhibición de fibrinólisis) y particularmente útil como fármaco preventivo o terapéutico (preferentemente un fármaco terapéutico) para trombosis o embolismo o una secuela del mismo que incluye: síndrome coronario agudo tal como infarto de miocardio y angina de pecho (angina estable y angina no estable); tromboembolismo venoso tal como trombosis venosa profunda y embolia pulmonar; trombosis o embolismo que aparecen en el sistema cardiovascular tras una operación quirúrgica tal como revascularización del vaso, angioplastia, colocación de endoprótesis y cirugía de bypass; trombosis o embolismo tras una operación de reemplazo de articulación artificial tal como una operación de reemplazo de articulación de la rodilla y una operación de reemplazo de la articulación de la cadera; enfermedad intravascular relacionada con una inflamación tal como septicemia o síndrome de coagulación intravascular diseminada (DIC); enfermedad relacionada o derivada de un trastorno vascular periférico tal como oclusión arterial periférica (PAO), arterioesclerosis y diabetes mellitus; enfermedad relacionada con un tumor tal como cáncer sólido o cáncer sanguíneo; y enfermedad en un órgano

atribuida a un trombo o émbolo tal como émbolo pulmonar, infarto cerebral e infarto renal. Por otra parte, el compuesto de la presente invención es útil como fármaco preventivo o terapéutico (preferentemente un fármaco terapéutico) para la trombosis o embolismo que incluye: enfermedad causada por el contacto con materia extraña en el cuerpo, por ejemplo, un dispositivo médico tal como una prótesis de articulación usada en un reemplazo de articulación, un catéter vascular, una prótesis sanguínea, una endoprótesis sanguínea y una válvula prostética; y enfermedad causada por contacto entre sangre y dispositivo médico fuera del cuerpo, por ejemplo, una bomba oxigenadora que se usa en operaciones cardíacas y un dispositivo médico que se usa en la hemodiálisis. Por otro lado, el compuesto de la presente invención es útil como fármaco preventivo o terapéutico (preferentemente un fármaco terapéutico) para una enfermedad relacionada con la trombosis o embolismo o acompañada por deposición de fibrina o fibrosis, por ejemplo, un fármaco preventivo o terapéutico (preferentemente un fármaco terapéutico) para enfermedad pulmonar como hipertensión pulmonar, síndrome de dificultad respiratoria adulto, fibrosis pulmonar e hipertensión pulmonar tromboembólica crónica; enfermedad renal tal como glomerulonefritis (glomerulonefritis aguda, glomerulonefritis crónica, nefritis nefrótica, glomerulonefritis rápidamente progresiva, etc.), infarto renal y nefritis diabética; enfermedad hepática tal como fibrosis hepática, hepatitis y cirrosis hepática; enfermedad ocular asociada con deposición de fibrina en el ojo; disfunción orgánica tras un trasplante o extirpación orgánica; trastorno microcirculatorio causado por microtrombo, incluido microangiopatía trombótica; y enfermedades o síntomas asociados con migración de las células cancerígenas o metástasis.

Breve descripción de los dibujos

[Figura 1] La figura 1 muestra los resultados de la irradiación de cristales del tipo I (2S)-5-amino-2-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-yl]metil]ácido valérico p-toluenosulfónico anhídrido con rayos X Cu K α de 1,54 ánstoms en un difractor de rayos X de polvo compatible con HT del tipo de transmisión Bruker equipado con un detector de dos dimensiones, D8 DISCOVER con GADDS CST y midiendo los datos de difracción de rayos X de polvo usando una película Mylar. En este patrón de difracción de rayos X en polvo, la ordenada representa la intensidad de difracción indicada en unidades de cuentas/segundo (cps) y la abscisa representa los ángulos de difracción indicados en valores 2 θ . La posición máxima se encuentra en el intervalo de 2 $\theta \pm 0,2^\circ$.

[Figura 2] La figura 2 muestra los resultados del análisis térmico de cristales del tipo I de (2S)-5-amino-2-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-yl]metil]ácido valérico p-toluenosulfónico anhídrido. En este análisis térmico (TG/DTA), la medición se realizó a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min. con un chorro de 200 ml/min. de nitrógeno seco.

[Figura 3] La figura 3 muestra los resultados de la irradiación de cristales del tipo II (2S)-5-amino-2-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-yl]metil]ácido valérico p-toluenosulfónico monohidrato con rayos X Cu K α de 1,54 ánstoms en un difractor de rayos X de polvo compatible con HT del tipo de transmisión Bruker equipado con un detector de dos dimensiones, D8 DISCOVER con GADDS CST y midiendo los datos de difracción de rayos X de polvo usando una película Mylar. En este patrón de difracción de rayos X en polvo, la ordenada representa la intensidad de difracción indicada en unidades de cuentas/segundo (cps) y la abscisa representa los ángulos de difracción indicados en valores 2 θ . La posición máxima se encuentra en el intervalo de 2 $\theta \pm 0,2^\circ$.

[Figura 4] La figura 4 muestra los resultados del análisis térmico de cristales del tipo II de (2S)-5-amino-2-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-yl]metil]ácido valérico p-toluenosulfónico monohidrato. En este análisis térmico (TG/DTA), la medición se realizó a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min. con un chorro de 200 ml/min. de nitrógeno seco.

Descripción de las realizaciones

En lo sucesivo, se describirán los sustituyentes en la presente memoria descriptiva.

Un "grupo halógeno" significa un grupo flúor, cloro, bromo o yodo, es decir, un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

Un "grupo alquilo C1 a C6" significa un grupo hidrocarburo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos del mismo incluyen grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, isobutilo, n-pentilo, n-hexilo, 1-etilpropilo y 2,2-dimetilpropilo.

Un "grupo alcoxi C1 a C6" significa un grupo alquilo lineal o ramificado alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos del mismo incluyen grupos metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi y terc-butoxi.

Un "grupo (alcoxi C1 a C6)carbonilo" significa un grupo que consiste en el grupo alcoxi C1 a C6 y un grupo carbonilo. Los ejemplos de los mismos incluyen grupos metoxicarbonilo, etoxicarbonilo e isopropoxicarbonilo.

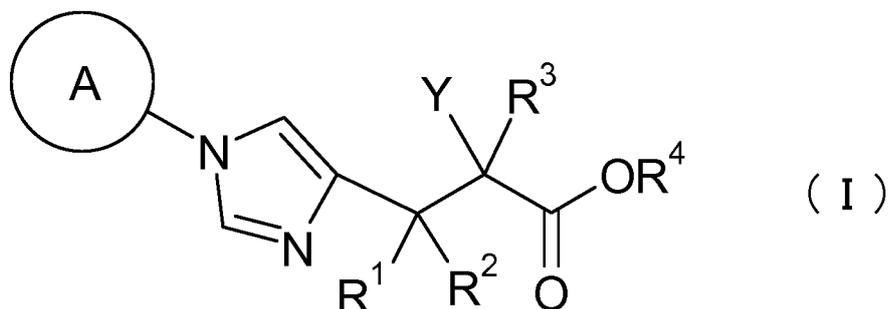
Un "grupo alcanóilo C1 a C6" significa un grupo alcanóilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de los mismos incluyen grupos formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo, isovalerilo, pivaloilo y hexanoilo.

Un "grupo alcanóilo C2 a C6" significa un grupo que consiste en un grupo alcanóilo lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y un grupo oxo. Los ejemplos del mismo incluyen grupos acetiloxi, propioniloxi y hexanoiloxi.

Un "grupo cicloalquilo C3 a C12" significa un anillo de hidrocarburo saturado que tiene de 3 a 12 átomos de carbono

- 5 y abarca: grupos monocicloalquilo, ejemplificados por grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo así como grupos policicloalquilo, por ejemplo, grupos bicicloalquilo y tricicloalquilo. Los ejemplos del grupo bicicloalquilo incluyen grupos norbornilo, por ejemplo, grupos exo-2-norbornilo, endo-2-norbornilo, 3-pinanilo, biciclo[3.1.0]hexilo, biciclo[2.2.1]heptilo y biciclo[2.2.2]oct-2-ilo. Los ejemplos del grupo tricicloalquilo incluyen grupos adamantilo, por ejemplo, grupos 1-adamantilo y 2-adamantilo.
- Un "grupo (cicloalquilo C3 a C6)carboniloxi" significa un grupo que consiste en un anillo de hidrocarburo saturado que tiene de 3 a 6 átomos de carbono y un grupo carboniloxi. Los ejemplos del mismo incluyen grupos ciclopropilcarboniloxi y ciclohexilcarboniloxi.
- 10 Un "grupo arilo" significa un grupo arilo que tiene de 6 a 14 átomos de carbono. Los ejemplos del mismo incluyen grupos fenilo, naftilo, antrilo y fenantrilo.
- 15 Un "grupo heterociclilo" significa un grupo heterocíclico saturado o sin saturar de 3 a 10 miembros, monocíclico o bicíclico que contiene de 1 a 3 átomos seleccionados entre el grupo que consiste en átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos del mismo incluyen grupos aziridinilo, azetidino, pirrolidinilo, morfolinilo, pirrolilo, furilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, piranilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, benzoimidazolilo, benzoxazolilo, quinolilo, pirrolinilo, imidazolinilo, pirazolinilo, dihidropiridilo y tetrahidropiridilo.
- Un "grupo ariloxi" significa un grupo que consiste en el grupo arilo y un grupo oxi. Los ejemplos del mismo incluyen grupos fenoxi y naftoxi.
- Un "grupo heterociclioxi" significa un grupo que consiste en el grupo heterociclilo y un grupo oxi. Los ejemplos del mismo incluyen grupos pirrolidin-3-iloxi y piridin-4-iloxi.
- 20 Un "grupo heterocicliarquilo" significa un grupo que consiste en el grupo heterociclilo y el grupo alquilo C1 a C6. Los ejemplos del mismo incluyen un grupo 1,3-dioxol-4-ilmetilo.
- Un "grupo heterocicliarquiloxicarbonilo" significa un grupo que consiste en el grupo heterociclilo, el grupo alcoxi C1 a C6 y un grupo carbonilo. Los ejemplos del mismo incluyen un grupo 1,3-dioxol-4-ilmetoxicarbonilo.
- 25 Un "grupo profármaco" significa un grupo que se convierte a través de reacción con una enzima, ácido gástrico o similar en condiciones fisiológicas in vivo para producir un compuesto (I) que sirve como un principio activo de una composición farmacéutica de la presente invención, es decir, un grupo que se convierte para producir el compuesto (I) a través de oxidación, reducción, hidrólisis enzimática o similar o un grupo que se convierte para producir el compuesto (I) a través de hidrólisis o similar, causado por ácido gástrico o similar. Los ejemplos del mismo incluyen fenilalanilo, L-norleucilo, [(5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi]carbonilo, [1-(isobutiriloxi)etoxi]carbonilo, [1-(2,2-dimetilpropanoiloxi)etoxi]carbonilo, {1-[(ciclohexilcarbonil)oxi]etoxi}carbonilo, (1-acetoxietoxi)carbonilo, bencilo y [(isopropoxicarbonil)oxi]etilo. El grupo profármaco representado por R⁴ es un grupo profármaco para un grupo carboxi y es un grupo [(isopropoxicarbonil)oxi]etilo, Un grupo alquilo C1 a C6 que puede sustituirse con uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados entre un grupo alcaniloxi C2 a C6, un grupo (cicloalquilo C3 a C6)carboniloxi y un grupo arilo; o un grupo heterocicliarquilo que puede sustituirse con uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados entre un grupo oxo y un grupo alquilo C1 a C6; preferentemente un grupo bencilo o un grupo [(isopropoxicarbonil)oxi]etilo. El grupo profármaco representado por R⁶, R⁸ o R⁹ es un grupo profármaco para un grupo amino y es un grupo alcanilo C1 a C6 que puede sustituirse con uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados entre un grupo amino, un grupo halogeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxi, un grupo carbamoilo, un grupo alcoxi C1 a C6, un grupo arilo y un grupo heterociclilo; un grupo (alcoxi C1 a C6)carbonilo que puede sustituirse con uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados entre un grupo alquilo C1 a C6, un grupo alcaniloxi C2 a C6, un grupo (cicloalquilo C3 a C6)carboniloxi y un grupo arilo; o un grupo heterocicliarquiloxicarbonilo que puede sustituirse con uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados entre un grupo oxo y un grupo alquilo C1 a C6; preferentemente un grupo fenilalanilo, un grupo L-norleucilo, un grupo [(5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi]carbonilo, un grupo [1-(isobutiriloxi)etoxi]carbonilo, un grupo [1-(2,2-dimetilpropanoiloxi)etoxi]carbonilo, un grupo {1-[(ciclohexilcarbonil)oxi]etoxi}carbonilo o un grupo (1-acetoxietoxi)carbonilo.
- 45 En lo sucesivo, se describirá al detalle el compuesto de fórmula general (I).

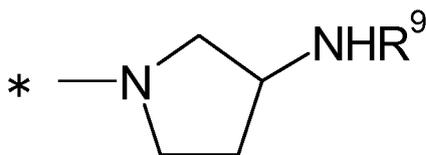
[Fórmula 19]



5 en la que A representa un grupo cicloalquilo C3 a C12 que puede sustituirse con uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados entre un grupo flúor, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C1 a C6, un grupo alcoxi C1 a C6, un grupo ariloxi y un grupo heterocicliloxi; R¹, R² y R³ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo de flúor o un grupo alquilo C1 a C6; R⁴ representa un átomo de hidrógeno o un grupo profármaco como se ha definido en el presente documento; e Y representa un grupo: -CH₂-CHR⁵-CH₂-NHR⁶ (en el que R⁵ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1 a C6 o un grupo alcoxi C1 a C6, y R⁶ representa un átomo de hidrógeno o un grupo profármaco como se ha definido en el presente documento), -O-CHR⁷-CH₂-NHR⁸ (en el que R⁷ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1 a C6 o un grupo alcoxi C1 a C6, y R⁸ representa un átomo de hidrógeno o un grupo profármaco como se ha definido en el presente documento), o

10

[Fórmula 20]



15 (en la que R⁹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo profármaco como se ha definido en el presente documento, y * representa la posición para la sustitución).

A representa un grupo cicloalquilo C3 a C12 que puede sustituirse con uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados entre un grupo de flúor, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C1 a C6, un grupo alcoxi C1 a C6, un grupo ariloxi y un grupo heterocicliloxi. A es preferentemente un grupo ciclobutilo, un grupo ciclohexilo, un grupo cicloheptilo, un grupo biciclo[3.1.0]hexilo, un grupo biciclo[2.2.1]heptilo o un grupo adamantilo, cada uno de los cuales puede sustituirse con uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados entre un grupo de flúor, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C1 a C6, un grupo alcoxi C1 a C6, un grupo ariloxi y un grupo heterocicliloxi; más preferentemente un grupo ciclobutilo, un grupo ciclohexilo, un grupo cicloheptilo, un grupo biciclo[3.1.0]hexilo, un grupo biciclo[2.2.1]heptilo o un grupo adamantilo, cada uno de los cuales puede sustituirse con uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados entre un grupo hidroxilo, un grupo metilo y un grupo etilo.

20

25 Por otra parte, A es preferentemente un grupo ciclohexilo que puede sustituirse con uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados entre un grupo de flúor, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C1 a C6, un grupo alcoxi C1 a C6, un grupo ariloxi y un grupo heterocicliloxi.

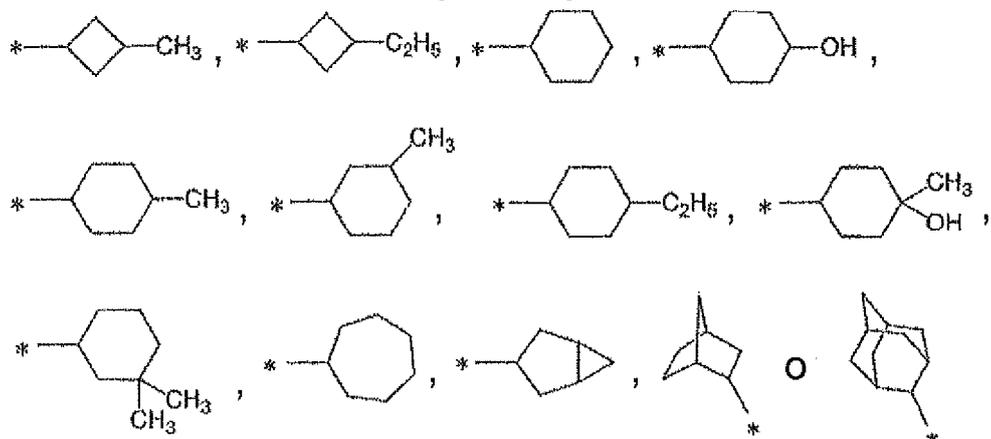
Por otra parte, A es preferentemente un grupo cicloalquilo C3 a C12 que puede sustituirse con uno o dos grupos alquilo C1 a C6 idénticos o diferentes, más preferentemente un grupo cicloalquilo C3 a C12 sustituido con un grupo alquilo C1 a C6, incluso más preferentemente un grupo cicloalquilo C3 a C12 sustituido con un grupo metilo o un grupo etilo.

30

Por otra parte, A es preferentemente un grupo ciclohexilo que puede sustituirse con uno o dos grupos alquilo C1 a C6 idénticos o diferentes, más preferentemente un grupo ciclohexilo sustituido con un grupo alquilo C1 a C6, incluso más preferentemente un grupo ciclohexilo sustituido con un grupo metilo o un grupo etilo.

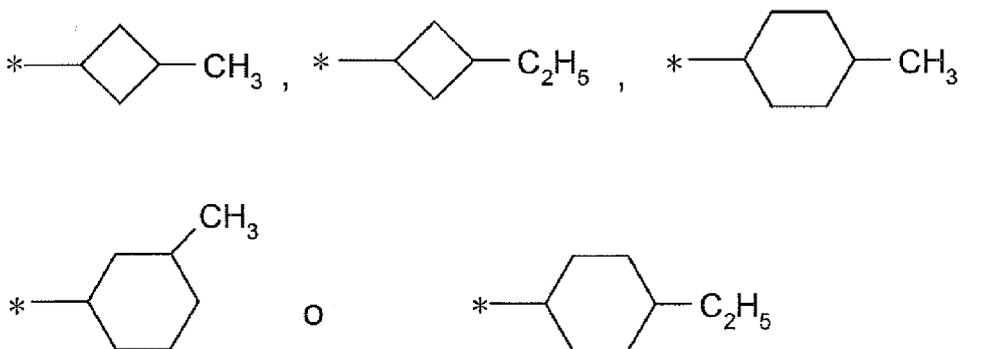
35 Específicamente, A es preferentemente un grupo:

[Fórmula 21]



más preferentemente un grupo:

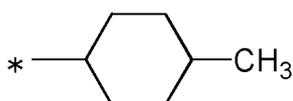
[Fórmula 22]



5

incluso más preferentemente el grupo:

[Fórmula 23]



particularmente de manera preferida el grupo:

[Fórmula 24]

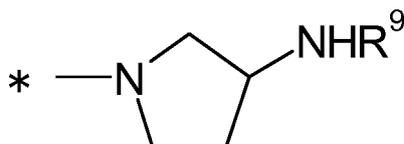


10

Y representa un grupo: $-\text{CH}_2\text{-CHR}^5\text{-CH}_2\text{-NHR}^6$ (en el que R^5 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo a C1 a C6 o un grupo alcoxi C1 a C6, y R^6 representa un átomo de hidrógeno o un grupo profármaco como se ha definido en el presente documento), $-\text{O-CHR}^7\text{-CH}_2\text{-NHR}^8$ (en el que R^7 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1 a C6 o un grupo alcoxi C1 a C6, y R^8 representa un átomo de hidrógeno o un grupo profármaco como se ha definido en el presente documento), o

15

[Fórmula 25]



(en la que R⁹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo profármaco como se ha definido en el presente documento, y * representa la posición para la sustitución).

- 5 En lo sucesivo, se describirá con detalle el caso en el que Y es el grupo: -CH₂-CHR⁵-CH₂-NHR⁶ (en el que R⁵ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1 a C6, o un grupo alcoxi C1 a C6, y R⁶ representa un átomo de hidrógeno o un grupo profármaco como se ha definido en el presente documento).

R⁵ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1 a C6, o un grupo alcoxi C1 a C6 y es preferentemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, más preferentemente un átomo de hidrógeno.

- 10 R⁶ representa un átomo de hidrógeno o un grupo profármaco como se ha definido en el presente documento. En este contexto, el grupo profármaco es un grupo profármaco para un grupo amino y es un grupo alcanoilo C1 a C6 que puede sustituirse con uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados entre un grupo amino, un grupo halogeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo carbamoilo, un grupo alcoxi C1 a C6, un grupo arilo y un grupo heterociclilo; un grupo (alcoxi C1 a C6)carbonilo que puede sustituirse con uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados entre un grupo alquilo C1 a C6, un grupo alcanoilo C2 a C6, un grupo (cicloalquilo C3 a C6)carbonilo y un grupo arilo; o un grupo heterociclilalquilo carbonilo que puede sustituirse con uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados entre un grupo oxo y un grupo alquilo C1 a C6; preferentemente un grupo fenilalanilo, un grupo L-norleucilo, un grupo [(5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi]carbonilo, un grupo [1-(isobutiriloxi)etoxi]carbonilo, un grupo [1-(2,2-dimetilpropanoilo)etoxi]carbonilo, un grupo {1-[(ciclohexilcarbonil)oxi]etoxi}carbonilo o un grupo (1-acetoxietoxi)carbonilo.
- 15
- 20

Y es preferentemente el grupo:

[Fórmula 26]



(en la que * representa la posición para la sustitución).

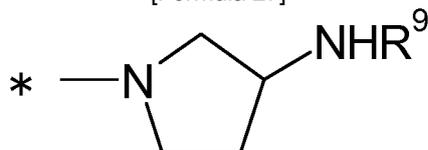
- 25 En lo sucesivo, se describirá con detalle el caso en el que Y es el grupo: -O-CHR⁷-CH₂-NHR⁸ (en el que R⁷ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1 a C6 o un grupo alcoxi C1 a C6, y R⁸ representa un átomo de hidrógeno o un grupo profármaco como se ha definido en el presente documento).

R⁷ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1 a C6, o un grupo alcoxi C1 a C6 y es preferentemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, más preferentemente un átomo de hidrógeno.

- 30 R⁸ representa un átomo de hidrógeno o un grupo profármaco como se ha definido en el presente documento. En este contexto, el grupo profármaco es un profármaco para un grupo amino y es un grupo alcanoilo C1 a C6 que puede sustituirse con uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados entre un grupo amino, un grupo halogeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo carbamoilo, un grupo alcoxi C1 a C6, un grupo arilo y un grupo heterociclilo; un grupo (alcoxi C1 a C6)carbonilo que puede sustituirse con uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados entre un grupo alquilo C1 a C6, un grupo alcanoilo C2 a C6, un grupo (cicloalquilo C3 a C6)carbonilo y un grupo arilo; o un grupo heterociclilalquilo carbonilo que puede sustituirse con uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados entre un grupo oxo y un grupo alquilo C1 a C6; preferentemente un grupo fenilalanilo, un grupo L-norleucilo, un grupo [(5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi]carbonilo, un grupo [1-(isobutiriloxi)etoxi]carbonilo, un grupo [1-(2,2-dimetilpropanoilo)etoxi]carbonilo, un grupo {1-[(ciclohexilcarbonil)oxi]etoxi}carbonilo o un grupo (1-acetoxietoxi)carbonilo. R⁸ es preferentemente un átomo de hidrógeno.
- 35
- 40

En lo sucesivo, se describirá con más detalle el caso en el que Y es el grupo:

[Fórmula 27]



(en la que R^9 representa un átomo de hidrógeno o un grupo profármaco como se ha definido en el presente documento, y * representa la posición para la sustitución).

- 5 R^9 representa un átomo de hidrógeno o un grupo profármaco como se ha definido en el presente documento. En este contexto, el grupo profármaco es un grupo profármaco para un grupo amino y es un grupo alcanoilo C1 a C6 que puede sustituirse con uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados entre un grupo amino, un grupo halogeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo carbamilo, un grupo alcoxi C1 a C6, un grupo arilo y un grupo heterociclilo; un grupo (alcoxi C1 a C6)carbonilo que puede sustituirse con uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados entre un grupo alquilo C1 a C6, un grupo alcanoilo C2 a C6, un grupo (cicloalquilo C3 a C6)carbonilo y un grupo arilo; o un grupo heterociclilalquilocarbonilo que puede sustituirse con uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados entre un grupo oxo y un grupo alquilo C1 a C6; preferentemente un grupo fenilalano, un grupo L-norleucilo, un grupo [(5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi]carbonilo, un grupo [1-(isobutiriloxi)etoxi]carbonilo, un grupo [1-(2,2-dimetilpropanoilo)etoxi]carbonilo, un grupo {1-[(ciclohexilcarbonil)oxi]etoxi}carbonilo o un grupo (1-acetoxietoxi)carbonilo. R^9 es preferentemente un átomo de hidrógeno.

Y es preferentemente el grupo

[Fórmula 28]



- 20 (en la que R^9 representa un átomo de hidrógeno o un grupo profármaco como se ha definido en el presente documento, y * representa la posición para la sustitución), más preferentemente el grupo:

[Fórmula 29]



(en la que * representa la posición para la sustitución).

- 25 Y es preferentemente el grupo: $-\text{CH}_2-\text{CHR}^5-\text{CH}_2-\text{NHR}^6$ (en el que R^5 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1 a C6 o un grupo alcoxi C1 a C6, y R^6 representa un átomo de hidrógeno o un grupo profármaco como se ha definido en el presente documento).

- 30 R^1 , R^2 y R^3 representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo de flúor o un grupo alquilo C1 a C6. Todos los R^1 , R^2 y R^3 son preferentemente un átomo de hidrógeno. En este contexto, el grupo alquilo C1 a C6 es preferentemente un grupo metilo.

- 35 R^4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo profármaco como se ha definido en el presente documento. En este contexto, el grupo profármaco es un profármaco para un grupo carboxilo y es un grupo [(isopropoxicarbonil)oxi]etilo, un grupo alquilo C1 a C6 que puede sustituirse con uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados entre un grupo alcanoilo C2 a C6, un grupo (cicloalquilo C3 a C6)carbonilo y un grupo arilo; o un grupo heterociclilalquilo que puede sustituirse con uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados entre un grupo oxo y un grupo alquilo C1 a C6; preferentemente un grupo bencilo o un grupo [(isopropoxicarbonil)oxi]etilo. R^4 es preferentemente un átomo de hidrógeno.

Los ejemplos específicos preferidos del compuesto representado por la fórmula general (I) incluyen los siguientes:

- 40 ácido 5-amino-2-[(1-ciclohexil-1H-imidazol-4-il)metil]valérico,
ácido 5-amino-2-[[1-(4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico,

- ácido 5-amino-2-[[1-(4-etilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico,
 ácido 5-amino-2-[[1-(3-etilciclobutil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico,
 ácido 5-amino-2-[[1-(3-metilciclobutil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico,
 5 ácido 5-amino-2-[[1-(1R,3s,5S)-bicyclo[3.1.0]hexan-3-il]-1H-imidazol-4-il]metil]valérico,
 ácido 5-amino-2-[[1-(4-hidroxiciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico,
 ácido 5-amino-2-[[1-(4-hidroxi-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico,
 ácido 5-amino-2-[[1-(3-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico,
 ácido 5-amino-2-[[1-(1-cicloheptil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico,
 10 ácido 5-amino-2-[[1-[exo-bicyclo[2.2.1]hept-2-il]-1H-imidazol-4-il]metil]valérico,
 ácido 5-amino-2-[[1-[endo-bicyclo[2.2.1]hept-2-il]-1H-imidazol-4-il]metil]valérico,
 ácido 2-[[1-(adamantan-2-il)-1H-imidazol-4-il]metil]-5-aminovalérico,
 ácido 5-amino-2-[[1-(4-fenoxiciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico,
 5-amino-2-[[1-(4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valerato de bencilo,
 ácido 2-[[1-(4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]-5-(L-fenilalanilamino)valérico,
 15 ácido 2-[[1-(4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]-5-(L-norleucilamino)valérico,
 ácido 2-[[1-(4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]-5-[[5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il]metoxi]carbonil]amino)valérico,
 ácido 5-[[1-(isobutiriloxi)etoxi]carbonil]amino)-2-[[1-(4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico,
 20 5-[[1-(isobutiriloxi)etoxi]carbonil]amino)-2-[[1-(4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valerato de 1-
 [(isopropoxicarbonil)oxiletilo],
 ácido 5-[[1-(2,2-dimetilpropanoiloxi)etoxi]carbonil]amino)-2-[[1-(4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico,
 ácido 5-[[1-(ciclohexilcarbonil)oxi]etoxi]carbonil]amino)-2-[[1-(4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico,
 ácido 2-(2-aminoetoxi)-3-[1-(4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]propiónico,
 25 ácido 2-[(1R)-2-amino-1-metiletoxi]-3-[1-(4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]propiónico y
 ácido 2-[(3S)-3-aminopirrolidin-1-il]-3-[1-(4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]propiónico.

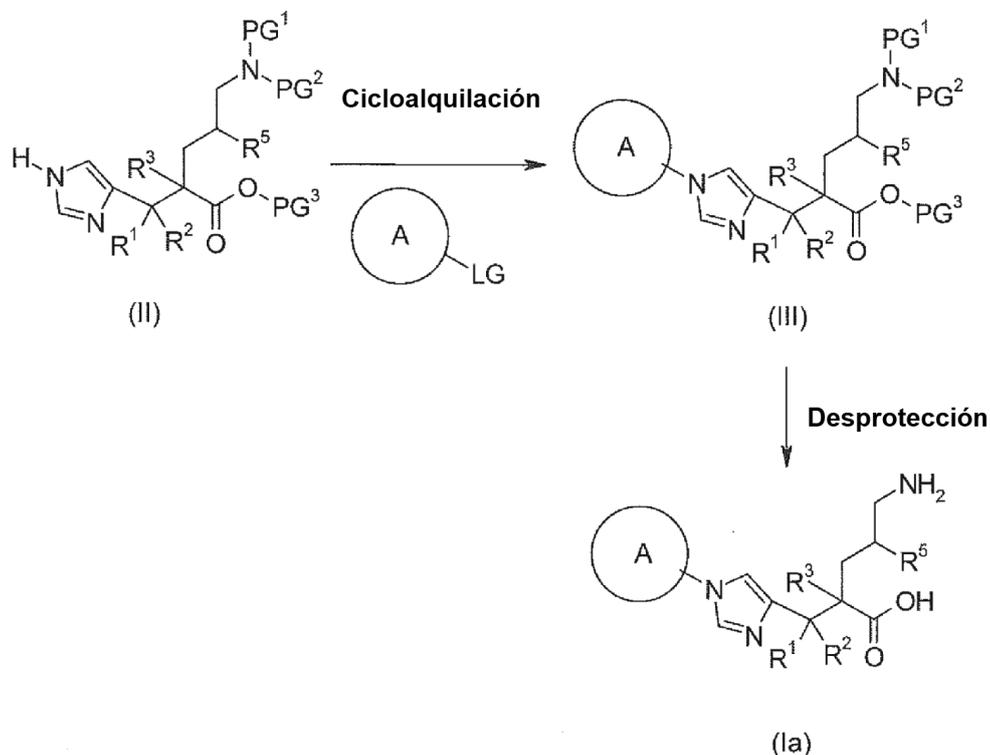
En lo sucesivo, se describirán los procedimientos de producción típicos del compuesto de la presente invención.

[Procedimiento de producción 1]

El compuesto representado por la fórmula general (I) o una sal del mismo o un solvato del mismo, puede producirse, por ejemplo, por el siguiente procedimiento:

30

[Fórmula 30]



en la que A, R¹, R², R³, y R⁵ son como se han definido anteriormente; PG¹ representa un grupo protector para el grupo amino; PG² representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector para el grupo amino; PG³ representa un grupo protector para el grupo carboxi; y A-LG representa un agente de alquilación o alcohol descrito posteriormente.

De acuerdo con el proceso de producción presente, un átomo de nitrógeno en el resto de imidazol de un compuesto (II) se cicloalquila para producir un compuesto (III), y los grupos protectores en el compuesto (III) pueden retirarse adicionalmente para producir un compuesto (Ia).

5 La reacción de cicloalquilación es, por ejemplo, una reacción a través de la cual el compuesto (III) se forma a partir del compuesto (II) y un agente de alquilación A-LG (LG representa un grupo saliente) en presencia de una base. Pueden usarse como un disolvente de reacción hidrocarburos acíclicos, cíclicos o aromáticos o un disolvente aprótico polar, por ejemplo, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida o dietoxietano o un disolvente mezcla de los mismos. Por ejemplo, puede usarse como una base carbonato de cesio o hidruro sódico. Puede usarse como un agente de alquilación un haluro de alquilo (por ejemplo, A-I o A-Br) o un éster de ácido sulfónico de un alcohol (por ejemplo, A-OSO₂CH₃ o A-OSO₂CF₃).

10 Otro procedimiento de la reacción de cicloalquilación es un procedimiento a través de que el compuesto (II) y un alcohol A-LG (LG representa un grupo hidroxilo) se condensan por una reacción de Mitsunobu para formar el compuesto (III). Un procedimiento usando azodicarboxilato de dietilo (DEAD) y trifetilfosfina (Synthesis, 1981, pág. 1) es generalmente conocido como una reacción de Mitsunobu. En este caso, se prefiere un procedimiento usando (cianometileno)tributilfosforano (CMBP) o (cianometileno)trimetilfosforano (CMMP). La producción puede lograrse con referencia a los siguientes documentos: 1) Tetrahedron Lett., 1995, Vol. 36, pág. 2529; y 2) Tetrahedron Lett., 1996, Vol. 37, pág. 2463.

15 Puede usarse cualquier grupo protector usado normalmente como un grupo protector para grupos amino en la síntesis de compuestos orgánicos, particularmente, síntesis de péptidos, como un grupo protector para el grupo amino. Los ejemplos específicos de los mismos pueden incluir: grupos alcóxicarbonilo, tales como grupos terc-butoxicarbonilo, metoxicarbonilo y etoxicarbonilo; grupos arilmetoxicarbonilo, tales como grupos benciloxicarbonilo, para-metoxibenciloxicarbonilo y para (u orto)-nitrobenciloxicarbonilo; grupos arilmetilo, tales como grupos bencilo, 4-metoxibencilo y trifenilmetilo; grupos alcanóilo, tales como grupos formilo y acetilo; grupos aroilo, tales como un grupo benzoilo; y grupos arilsulfonilo, tales como grupos 2,4-dinitrobencenosulfonilo y orto-nitrobencenosulfonilo. Estos grupos protectores para el grupo amino pueden seleccionarse de acuerdo con, por ejemplo, las propiedades del compuesto cuyo grupo amino se va a proteger. Para la retirada de los grupos protectores, pueden seleccionarse reactivos o condiciones de acuerdo con cada grupo protector.

20 Los ejemplos del grupo protector para el grupo carboxi incluyen grupos alquil, aril y arilalquil éster. Estos grupos protectores para el grupo carboxi pueden seleccionarse de acuerdo con, por ejemplo, las propiedades del compuesto cuyo grupo carboxi se va a proteger. Para la retirada de los grupos protectores, pueden seleccionarse reactivos o condiciones de acuerdo con cada grupo protector.

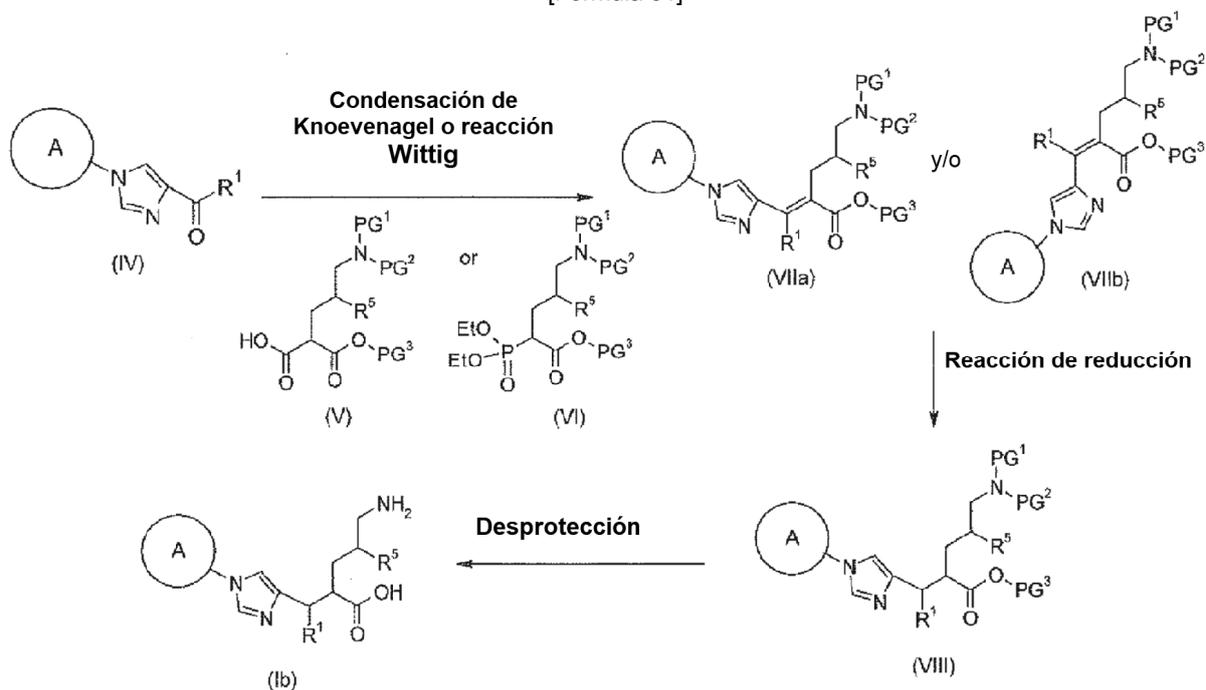
Los ejemplos de referencias en la protección/desprotección de los grupos amino y carboxi pueden incluirse en Greene, T.W., Wuts, P.G.M., Protective Groups in Organic Synthesis (1999), 3ª Ed., Wiley-Interscience.

35 El compuesto (II) puede producirse por reacciones bien conocidas usando una sustancia disponible en el mercado o conocida. La producción puede lograrse con referencia a, por ejemplo, J. Med. Chem., 2007, Vol. 50, pág. 6095.

[Procedimiento de producción 2]

El compuesto (I) de la presente invención también puede producirse por los siguientes procedimientos:

[Fórmula 31]



en la que A, R¹, R⁵, PG¹, PG² y PG³ son como se han definido anteriormente.

5 Los compuestos (VIIa) y/o (VIIb) pueden sintetizarse por una condensación de Knoevenagel o una reacción de Wittig con un compuesto (IV) como un material de partida. La olefina de los compuestos obtenidos (VIIa) y/o (VIIb) se reduce para sintetizar un compuesto (VIII), y los grupos protectores en el compuesto (VIII) pueden retirarse para producir un compuesto (Ib).

10 La condensación de Knoevenagel es, en este caso, una reacción a través de la cual se condensan un compuesto (V) que tiene metileno activo y el compuesto (IV) que tiene un grupo carbonilo en presencia de un catalizador de amina para formar los compuestos (VIIa) y/o (VIIb), que son ésteres α,β-insaturados. La descarboxilación se produce calentando a temperatura ambiente o 100 °C para formar el ácido carboxílico insaturado. La piperidina se usa generalmente como un catalizador. La producción puede lograrse con referencia a los siguientes documentos: 1) Org. React. 1967, Vol. 15, pág. 204; 2) Comprehensive Organic Synthesis, 1991, Vol. 2, pág. 341; y 3) documento WO200878330.

15 La reacción de Wittig es, en este caso, una reacción a través de la cual se hacen reaccionar un compuesto (VI) que tiene un grupo fosforilo y el compuesto (IV) que tiene un grupo carbonilo en presencia de una base para formar los compuestos (VIIa) y/o (VIIb), que son ésteres α,β-insaturados. Pueden usarse como una base hidruro sódico, metóxido sódico, carbonato potásico o similares. Como alternativa, una base, tal como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) o trietilamina puede usarse junto con cloruro de litio. Alcoholes, tetrahydrofurano, 1,2-dimetoxietano, dimetilsulfóxido, acetonitrilo o similares pueden usarse como un disolvente. La temperatura de reacción puede seleccionarse como una temperatura apropiada para los sustratos y la reacción puede realizarse a -78 °C hasta un

20 unas condiciones de reflujo.

25 La reacción de reacción de reducción es, en este caso, una reacción a través de la cual los compuestos (VIIa) y/o (VIIb) se hidrogenan hasta el compuesto (VIII) usando un catalizador heterogéneo. Por ejemplo, puede usarse como un disolvente agua, metanol, etanol, acetato de etilo o ácido acético. Puede usarse como un catalizador, paladio-carbono (Pd/C), catalizador de Pearlman (Pd(OH)₂), níquel Raney, catalizador de Adams (PtO₂) o similares.

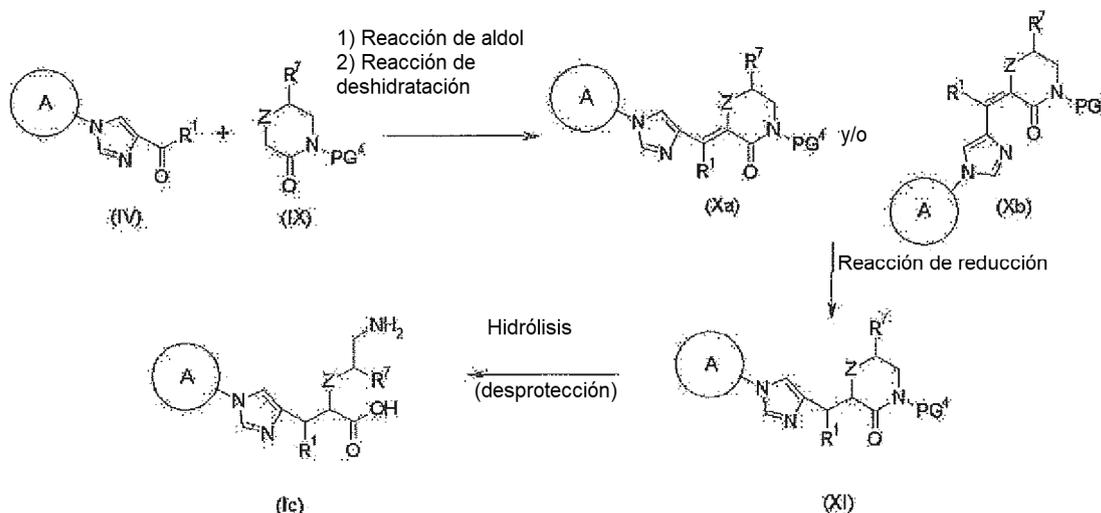
Los grupos protectores y sus desprotecciones son como se describen en el Procedimiento de producción 1.

[Procedimiento de producción 3]

El compuesto (I) de la presente invención también puede producirse por los siguientes procedimientos:

30

[Fórmula 32]



en la que A, R¹, y R⁷ son como se han definido anteriormente; PG⁴ representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector para el grupo amida; y Z representa un átomo de oxígeno o un grupo metileno.

- 5 El compuesto (IV) y un compuesto (IX) puede someterse a una reacción aldol y una reacción de deshidratación para producir los compuestos (Xa) y/o (Xb). La olefina de los compuestos obtenidos (Xa) y/o (Xb) se reduce para sintetizar un compuesto (XI), que puede hidrolizarse para producir un compuesto (Ic).

Los ejemplos del grupo protector para el grupo amida en el compuesto (IX) incluyen grupos alilo, terc-butilo, parametoxibencilo, benciloximetilo, metoximetilo y terc-butoxicarbonilo. Ejemplos de referencias sobre la protección/desprotección de estos grupos protectores pueden incluirse en Greene, T.W., Wuts, P.G.M., Protective Groups in Organic Synthesis (1999), 3^a Ed., Wiley-Interscience.

La reacción de aldol es, en este caso, una reacción a través de la cual el compuesto (IX) como un compuesto activo-CH y el compuesto (IV) que tiene un grupo carbonilo se unen entre sí en presencia de una base fuerte para obtener un compuesto de β-hidroxicarbonilo. Por ejemplo, puede usarse como una base fuerte un metal alcalino o un metal alcalinotérreo (por ejemplo, carbonato sódico o carbonato potásico), un alcóxido de metal alcalino (por ejemplo, etóxido sódico o butóxido potásico), un hidróxido de metal alcalino (por ejemplo, hidróxido sódico o hidróxido potásico), un hidruro de metal alcalino (por ejemplo, hidruro sódico o hidruro potásico) o base de metal orgánica, tal como alquililitio (por ejemplo, n-butillitio), dialquilaminolitio (por ejemplo, diisopropilamida de litio) o bisililamina (por ejemplo, hexametildisilazida de litio). Pueden usarse como un disolvente de reacción hidrocarburos acíclicos, cíclicos o aromáticos, alcoholes o un disolvente aprótico polar, por ejemplo, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida o dietoxietano o un disolvente mezcla de los mismos. La temperatura de reacción puede ser de aproximadamente -78 °C a temperatura ambiente.

La reacción de deshidratación es una reacción a través de la cual un grupo hidroxilo en el compuesto β-hidroxicarbonilo obtenido por la reacción de aldol se trata con cloruro de metanosulfonilo o cloruro de benzenosulfonilo o similares de -78 °C hasta 50 °C en presencia de trietilamina en un disolvente inerte y después se trató adicionalmente con una base para formar un compuesto (X). Los ejemplos de disolvente inerte incluyen: disolventes de haluro de alquilo, tales como diclorometano, cloroformo y tetracloruro de carbono; disolventes de éter, tales como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano y dioxano; disolventes aromáticos, tales como benceno y tolueno; y disolventes de amida, tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y N-metilpirrolidin-2-ona. Además de estos, pueden usarse en algunos casos disolventes de sulfóxido, tales como dimetilsulfóxido y sulfolano, disolventes de cetona, tales como acetona y metil etil cetona o acetonitrilo, o similares. La base es preferentemente una base orgánica, tal como piridina, 2,6-lutidina, collidina, 4-dimetilaminopiridina, trietilamina, N-metilmorfolina, diisopropiletilamina o 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU). En algunos casos la reacción de deshidratación puede realizarse en las condiciones de aldol.

La reacción de reducción puede realizarse de acuerdo con el procedimiento descrito en el Procedimiento de producción 2.

La hidrólisis es una reacción a través de la cual el anillo de lactama del compuesto (XI) se hidroliza con ácido para obtener el compuesto (Ic). Los ejemplos de las condiciones de reacción específicos incluyen calentamiento a reflujo usando ácido clorhídrico concentrado. Véase las siguientes referencias: J. Org. Chem., 1996, Vol. 61, pág. 4990.

40 Cuando PG⁴ es un grupo protector para el grupo amida que puede desprotegerse en condiciones ácidas, la reacción de desprotección también puede lograrse en las condiciones mostradas anteriormente. Cuando es un grupo

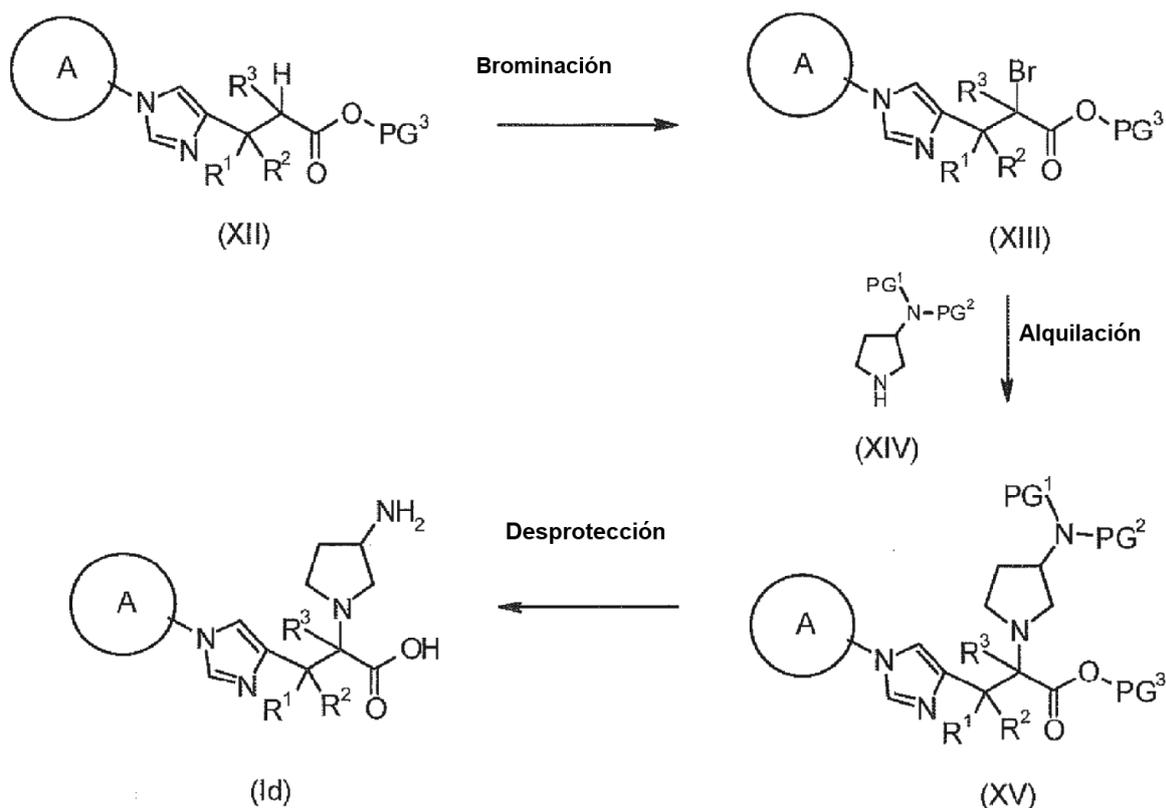
protector que no puede desprotegerse en condiciones ácidas, los reactivos o condiciones pueden seleccionarse de acuerdo con el grupo protector. Los ejemplos de referencias sobre los mismo pueden incluirse en Greene, T.W., Wuts, P.G.M., Protective Groups in Organic Synthesis (1999), 3ª Ed., Wiley-Interscience.

5 El compuesto (IX) puede producirse por reacciones bien conocidas usando una sustancia disponible en el mercado o conocida. La producción puede lograrse con referencia a, por ejemplo, Org. Lett, 2009, Vol. 11, pág. 5410.

[Procedimiento de producción 4]

El compuesto (I) de la presente invención también puede producirse por los siguientes procedimientos:

[Fórmula 33]



10 en la que A, R¹, R², R³, PG¹, PG² y PG³ son como se han definido anteriormente.

Un compuesto (XII) se somete a bromación para sintetizar un compuesto (XIII) y un compuesto (XIV) puede alquilarse con el compuesto (XIII) como un agente de alquilación para sintetizar un compuesto (XV). Los grupos protectores en el compuesto obtenido (XV), pueden retirarse para producir un compuesto (Id).

15 La reacción de bromación es una reacción a través de la cual la posición α de un grupo carbonilo en el compuesto (XII) se somete a bromación de manera selectiva para obtener el compuesto (XIII). A tal fin, el compuesto (XII) puede convertirse temporalmente a silil enol éter y después tratarse con bromo o N-bromosuccinimida (NBS) para obtener el compuesto de interés. La producción puede lograrse con referencia al siguiente documento: Tetrahedron Asymmetry, 1995, Vol. 6, pág. 2291.

20 La reacción de alquilación es una reacción a través de la cual el compuesto (XV) se forma a partir del compuesto (XIV) y el compuesto (XIII) como un agente de alquilación, por ejemplo, en presencia de una base. Pueden usarse como un disolvente de reacción hidrocarburos acíclicos, cíclicos o aromáticos o un disolvente aprótico polar, por ejemplo, tetrahydrofurano, N,N-dimetilformamida o dietoxietano o un disolvente mezcla de los mismos. Por ejemplo, una base orgánica, tal como piridina, 2,6-lutidina, collidina, 4-dimetilaminopiridina, trietilamina, N-metilmorfolina, diisopropiletilamina, o 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) puede usarse como una base.

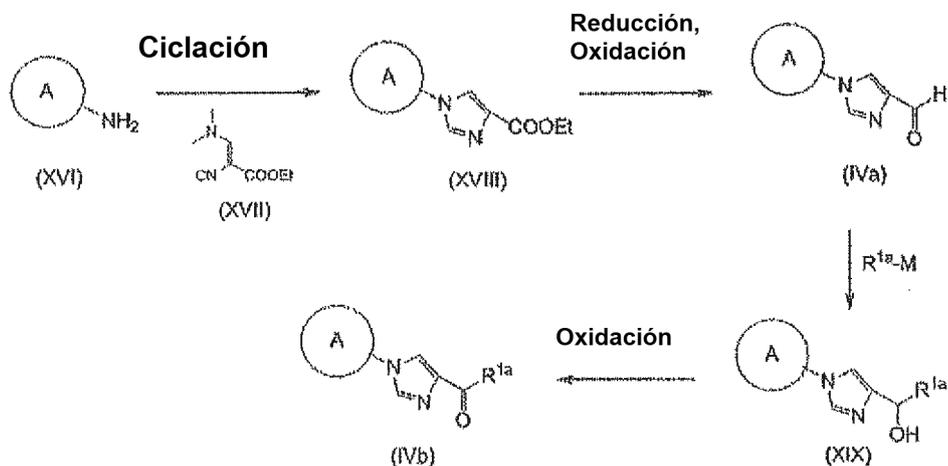
25 Los grupos protectores y sus desprotecciones son como se describen en el Procedimiento de producción 1.

El compuesto (XIV) puede producirse por reacciones bien conocidas usando una sustancia disponible en el mercado o conocida.

[Procedimiento de producción 5]

El compuesto (IV), un intermedio del compuesto de la presente invención, puede producirse, por ejemplo, por el siguiente procedimiento:

[Fórmula 34]



5

en la que A es como se ha definido anteriormente; R^{1a} representa un grupo alquilo C1 a C6; y M representa Li o Mb o similares.

Un compuesto (XVI) que está disponible en el mercado o se sintetiza usando un procedimiento bien conocido puede hacerse reaccionar con un compuesto (XVII) (Liebigs Annalen der Chemie, 1979, pág. 1444) para la construcción de un anillo de imidazol para sintetizar un compuesto (XVIII). La producción puede lograrse con referencia al siguiente documento: Org. Lett. 2002, Vol. 4, pág. 4133.

El compuesto obtenido (XVIII) se reduce en un alcohol primario por reducción usando un hidruro metálico en un disolvente inerte, y después, el alcohol primario puede oxidarse en un aldehído para producir un compuesto (IVa). Los ejemplos del hidruro metálico incluyen hidruro de litio y aluminio, borohidruro de litio, hidruro de sodio y bis(2-metoxietoxi)aluminio y borohidruro sódico. Un procedimiento de oxidación conocido en la técnica, es decir, Oxidación PCC, oxidación PDC, oxidación de Swern, oxidación TPAP, oxidación de Dess-Martin, oxidación TEMPO, oxidación de Mukaiyama o similares, pueden usarse como un procedimiento de oxidación. Entre ellos, se prefiere la oxidación TEMPO. La producción puede lograrse con referencia al siguiente documento: Org. Lett. 2003, Vol. 5, pág. 285.

Como alternativa, el compuesto (XVIII) también puede convertirse directamente al compuesto (IVa) mediante la realización de reacción a una temperatura baja usando un hidruro metálico apropiado. En este caso, los ejemplos del hidruro metálico incluyen hidruro de diisobutilaluminio.

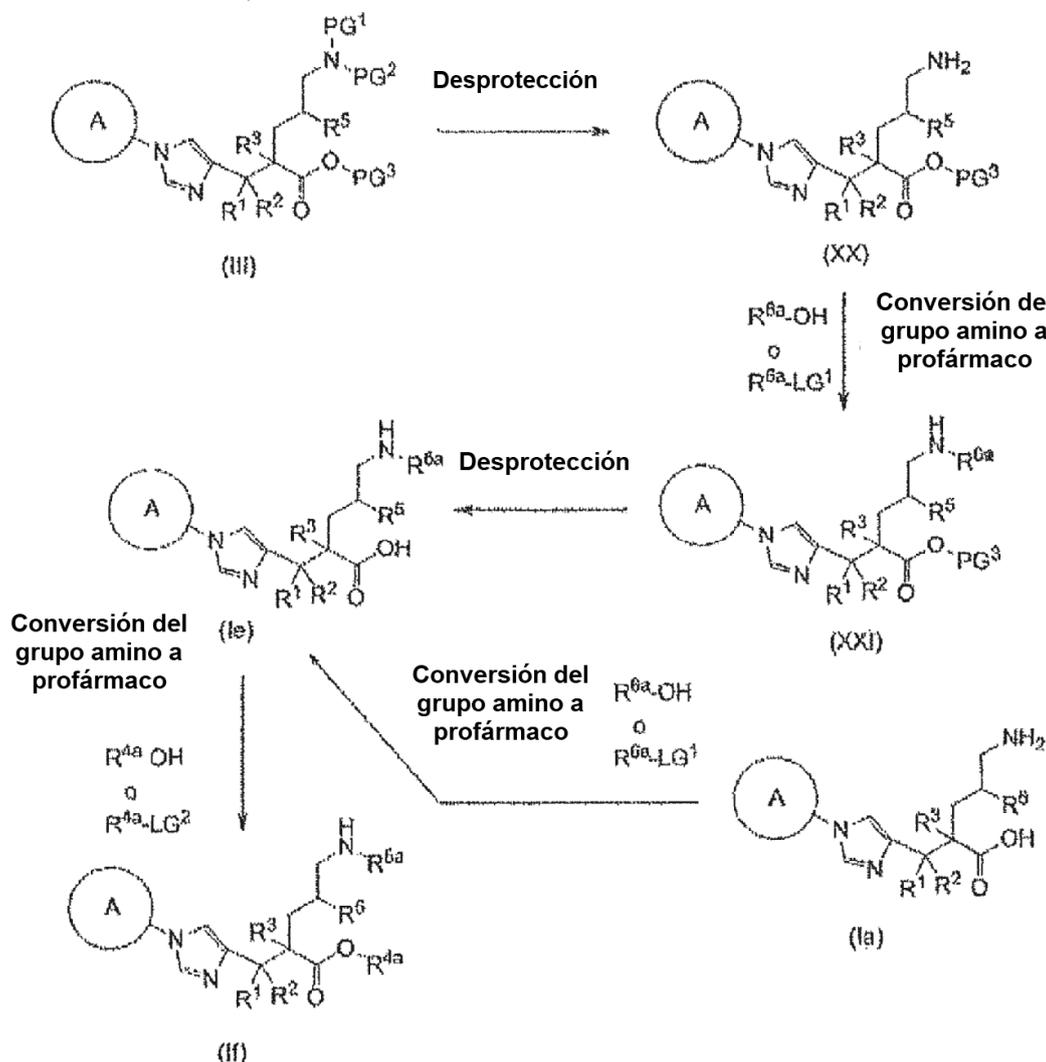
El compuesto obtenido (IVa) puede tratarse con un compuesto de litio orgánico o magnesio orgánico $\text{R}^{1a}\text{-M}$ para obtener un compuesto (XIX). Los ejemplos del compuesto de litio orgánico o el compuesto de magnesio orgánico pueden incluir: un alquillitio, tal como metillitio, etillitio, normal propillitio, normal butillitio, isobutillitio, sec-butillitio, terc-butillitio, normal pentillitio, isopentillitio y neopentillitio; y un alquilmagnesio, tal como bromuro de metilmagnesio, bromuro de etilmagnesio, bromuro de propilmagnesio, bromuro de isopropilmagnesio, normal bromuro de butilmagnesio, bromuro de isobutil magnesio, bromuro de sec-butilmagnesio, bromuro de terc-butilmagnesio y yoduro de metilmagnesio. Como un disolvente de reacción pueden usarse hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, tolueno o benceno), hidrocarburos alifáticos, lineales o cíclicos (por ejemplo, propano, butano, pentano, hexano, heptano, o ciclohexano) o un disolvente de éter (por ejemplo, éter dietílico o tetrahidrofurano) o similares. La temperatura de reacción es preferentemente $-78\text{ }^\circ\text{C}$ a temperatura ambiente. A partir del compuesto obtenido (XIX), puede producirse un compuesto (IVb) por un procedimiento de oxidación conocido en la técnica. Oxidación PCC, oxidación PDC, oxidación de Swern, oxidación TPAP o similares pueden usarse como un procedimiento de oxidación. Por ejemplo, puede sintetizarse carbonilo a partir de alcohol a través de una reacción de oxidación basada en la oxidación TPAP con referencia a Synthesis, 1994, pág. 639.

35

[Procedimiento de producción 6]

De los compuestos (I) de la presente invención, un compuesto que contiene un grupo profármaco introducido en el mismo puede producirse mediante el siguiente procedimiento:

[Fórmula 35]



(en la que A, R¹, R², R³, R⁵, PG¹, PG² y PG³ son como se han definido anteriormente; R^{4a} y R^{6a} representan grupos profármacos; y LG¹ y LG² representan grupos salientes).

- 5 El grupo protector para el grupo amino en el compuesto (III) obtenido mediante el Procedimiento de producción 1 puede retirarse para obtener un compuesto (XX). El grupo amino del compuesto (XX) se convierte a un profármaco para sintetizar un compuesto (XXI) y el grupo protector para el grupo carboxi en el compuesto (XXI) puede retirarse para producir un compuesto (Ie) en una forma profármaco.

Por otra parte, el compuesto (Ie) puede producirse directamente convirtiendo el compuesto (Ia) a un profármaco.

- 10 El grupo carboxi del compuesto obtenido (Ie) puede convertirse adicionalmente a un profármaco para producir un compuesto (II).

Para los grupos protectores y sus desprotecciones, pueden seleccionarse grupos protectores como se describe en el Procedimiento de producción 1, y los reactivos o condiciones apropiadas para cada grupo protector puede seleccionarse para la escisión (desprotección) de los grupos protectores.

- 15 La conversión del grupo amino a un profármaco es una reacción a través de la cual el compuesto (XXI) se obtiene por una reacción de condensación del compuesto (XX) y un compuesto R^{6a}-OH. Puede usarse cualquier reacción de condensación usada en la síntesis habitual de péptidos. Los ejemplos de un agente de condensación incluyen N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC-HCl), hidrato de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (DMT-MM), hexafluorofosfato de (1H-benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (BOP) y hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-benzotriazol-3-óxido (HBTU). La producción puede lograrse con referencia a, por ejemplo, Tetrahedron, 2004, Vol. 60, pág. 2447.

En otro procedimiento de la conversión del grupo amino a un profármaco, el compuesto (XX) y un compuesto éster activo $R^{6a}\text{-LG}^1$ puede condensarse para obtener el compuesto (XXI). Los ejemplos de LG^1 incluyen grupos p-nitrofeniloxi, pentafluorofeniloxi y cloro. Puede usarse un procedimiento para la condensación de una amina y un éster activo usado en la síntesis habitual de péptidos.

- 5 El compuesto (Ia) también puede condensarse con $R^{6a}\text{-OH}$ o $R^{6a}\text{-LG}^1$ de la misma manera como en el procedimiento anterior para producir directamente el compuesto (Ie).

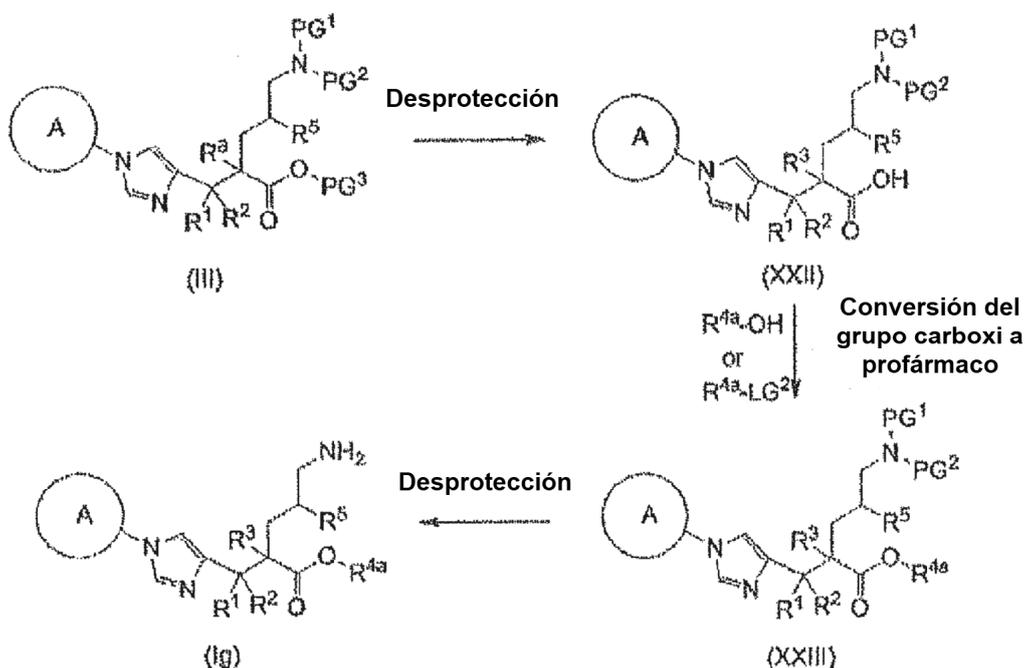
La conversión del grupo carboxi a un profármaco es una reacción a través de la cual el compuesto (Ie) y un compuesto alcohol $R^4\text{-OH}$ se condensan para obtener el compuesto (If). N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), N,N'-diisopropilcarbodiimida (DIC) o similares pueden usarse como un agente de condensación. La reactividad se mejora añadiendo de antemano una cantidad catalítica de 4-dimetilaminopiridina (DMAP) al sistema.

En otro procedimiento de la conversión del grupo carboxi a un profármaco, el compuesto (Ie) y un compuesto $R^{4a}\text{-LG}^2$, que es un agente de alquilación, pueden hacerse reaccionar en condiciones básicas para obtener el compuesto (If). En este caso, los ejemplos de LG^2 incluyen grupos yodo y bromo. Como alternativa, puede usarse un éster del ácido sulfónico de un alcohol (por ejemplo, $R^{4a}\text{-OSO}_2\text{CH}_3$ o $R^{4a}\text{-OSO}_2\text{CF}_3$) como $R^{4a}\text{-LG}^2$. Pueden usarse agua, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida o dietoxietano o similares, o un disolvente mezcla de los mismo como un disolvente de reacción. Por ejemplo, puede usarse como una base un carbonato de un metal alcalino o metal alcalinotérreo, tal como carbonato sódico, bicarbonato de sodio, carbonato potásico o bicarbonato potásico.

[Procedimiento de producción 7]

De los compuestos (I) de la presente invención, un compuesto que contiene un grupo profármaco introducido en el mismo puede producirse mediante el siguiente procedimiento:

[Fórmula 36]



en la que A, R^1 , R^2 , R^3 , R^{4a} , R^5 , PG¹, PG², PG³ y LG^2 son como se han definido anteriormente.

El grupo protector del grupo carboxi en el compuesto (III) obtenido en el Procedimiento de producción 1 se puede retirar para producir un compuesto (XXII). Posteriormente, un grupo profármaco se introduce al grupo carboxi del compuesto (XXII) y el grupo protector de su grupo amino puede retirarse para producir un compuesto (Ig) en una forma profármaco.

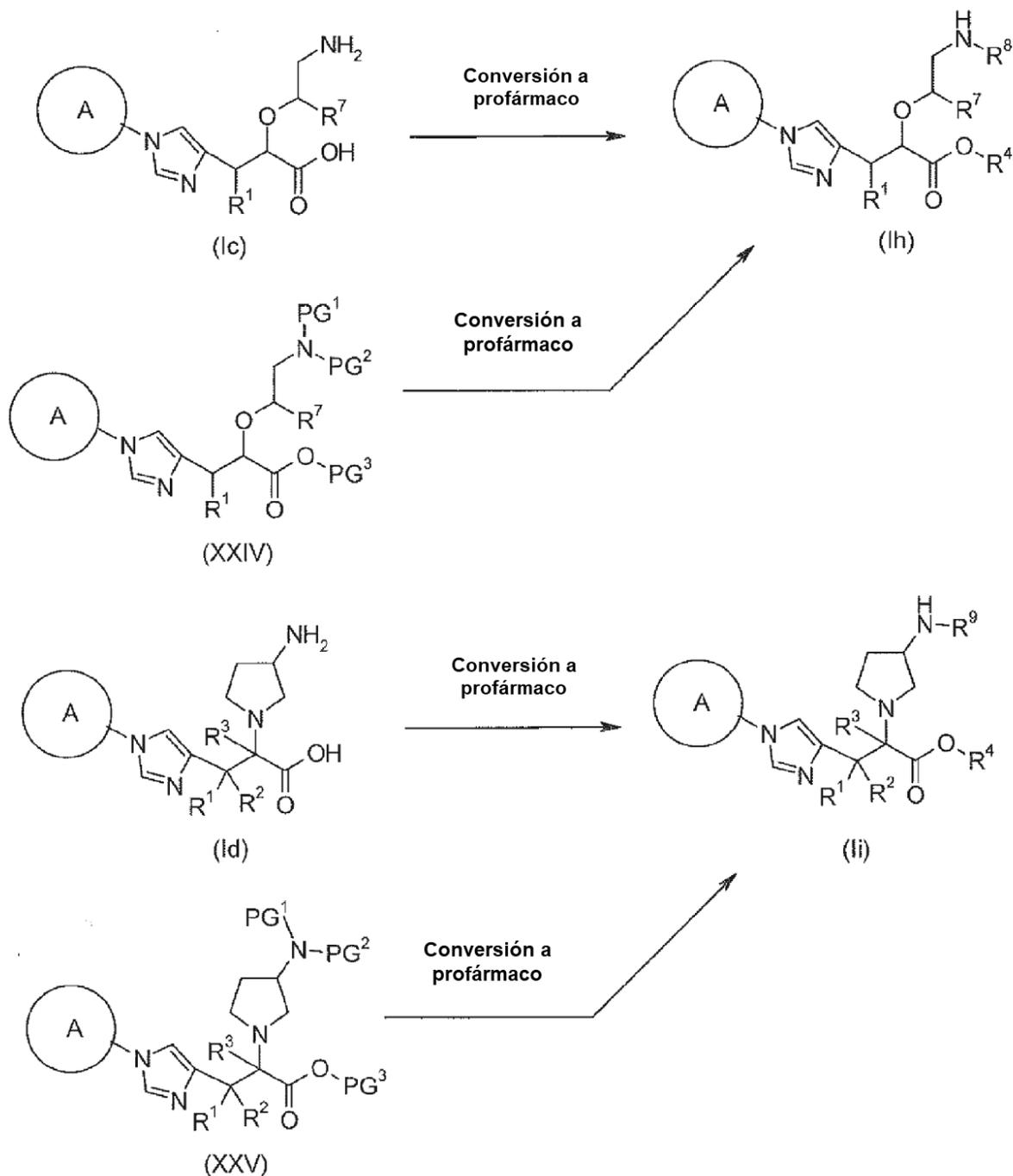
Para los grupos protectores y sus desprotecciones, pueden seleccionarse grupos protectores como se describe en el Procedimiento de producción 1, y los reactivos o condiciones apropiadas para cada grupo protector puede seleccionarse para la escisión (desprotección) de los grupos protectores.

La conversión del grupo carboxi a un profármaco puede realizarse con referencia al procedimiento descrito en el Procedimiento de producción 6.

[Procedimiento de producción 8]

De los compuestos (I) de la presente invención, un compuesto que contiene un grupo profármaco introducido en el mismo puede producirse mediante el siguiente procedimiento:

[Fórmula 37]



5

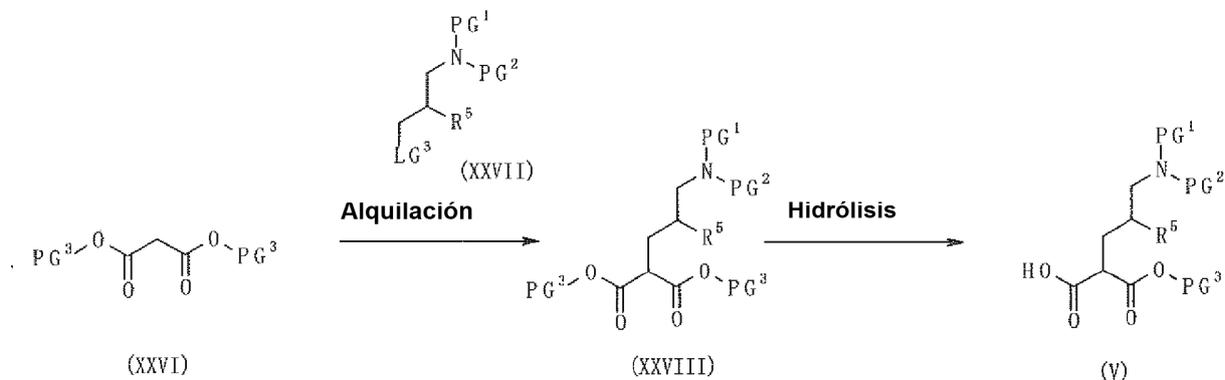
en la que A, R¹, R², R³, R⁴, R⁷, R⁸, R⁹, PG¹, PG² y PG³ son como se han definido anteriormente, siempre que R⁴ y R⁸ no sean un átomo de hidrógeno de manera simultánea.

Un compuesto (Ih) o (Ii) en una forma profármaco puede producirse a partir de los compuestos (Ic), (XXIV), (Id) y (XXV) de la misma manera como en el Procedimiento de producción 6 o 7.

10 El compuesto (XXIV) y el compuesto (XXV) puede producirse introduciendo un grupo protector a los compuestos intermedios sintéticos o productos finales ejemplificados en el Procedimiento de producción 3 y 4.

[Procedimiento de producción 9]

[Fórmula 38]



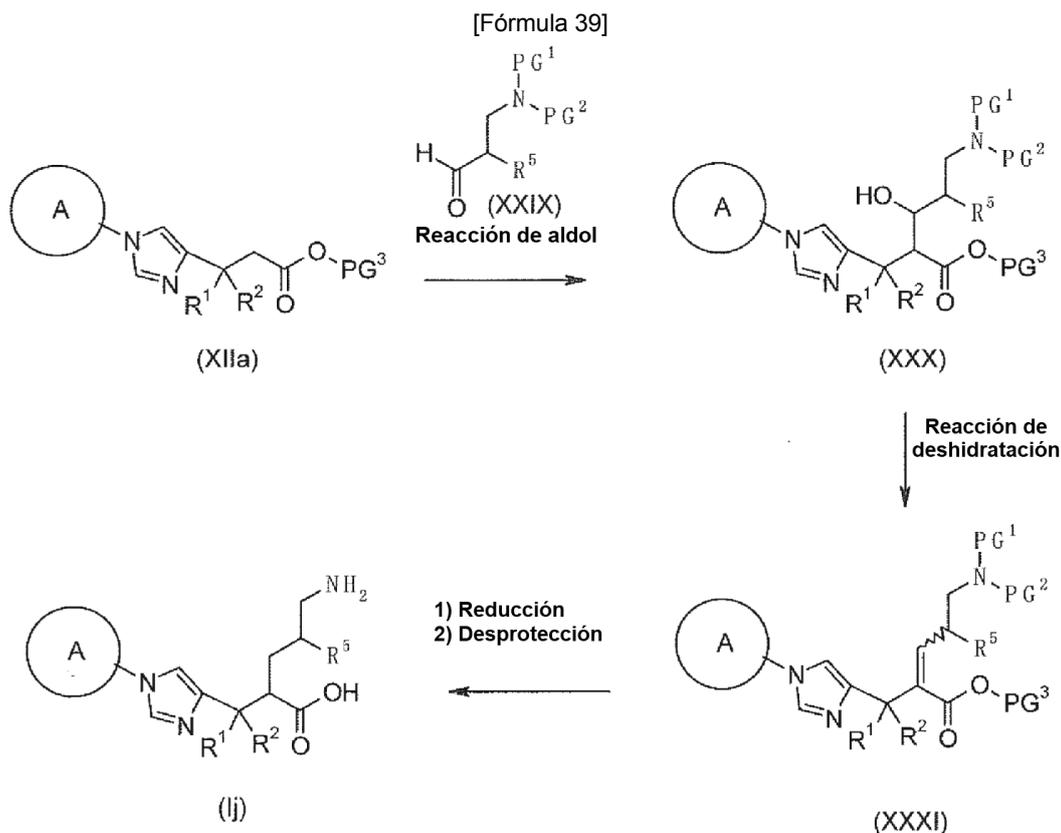
en la que R^5 , PG^1 , PG^2 y PG^3 son como se han definido anteriormente; y LG^3 representa un grupo saliente.

- 5 La reacción de alquilación es una reacción a través de la cual se alquila el diéster de ácido malónico (XXVI) en presencia de una base usando un compuesto (XXVII) que está disponible en el mercado o puede producirse mediante reacciones bien conocidas. Por ejemplo, puede usarse como una base un hidróxido de metal alcalino, un hidruro de metal alcalino, un carbonato de un metal alcalino o un metal alcalinotérreo, o un alcóxido de metal alcalino (por ejemplo, carbonato de sodio, carbonato potásico, etóxido sódico, butóxido potásico, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidruro sódico o hidruro potásico), o una base de metal orgánica, tal como alquillitio (por ejemplo, n-butillitio), dialquilaminolitio (por ejemplo, diisopropilamida de litio) o una base de metal alcalino de bissilamina (por ejemplo, hexametildisilazida de litio). Por otro lado, los ejemplos de LG^3 pueden incluir: átomos de halógeno, tales como cloro, bromo y yodo; y grupos alquilsulfoniloxi o arilsulfoniloxi, tales como mesilato, tosilato y triflato.

- 15 La hidrólisis es una reacción a través de la que el compuesto (XXVIII) se hidroliza en presencia de una base para producir el compuesto (V). Los ejemplos de la base pueden incluir un hidróxido de metal alcalino, tal como hidróxido de litio, hidróxido sódico e hidróxido potásico. Puede usarse como un disolvente de reacción un disolvente prótico (por ejemplo, metanol, etanol o agua), un disolvente de éter aprótico (por ejemplo, tetrahidrofurano, dioxano o 1,2-dimetoxietano), o un disolvente mezcla de dos o más de los mismos combinados en cualquier proporción.

- 20 El compuesto (VI) puede producirse por reacciones bien conocidas usando una sustancia disponible en el mercado o conocida. La producción puede lograrse con referencia a, por ejemplo, J. Med. Chem., 2007, Vol. 50, pág. 6095.

[Procedimiento de producción 10]



en la que A, R¹, R², R⁵, PG¹, PG² y PG³ son como se han definido anteriormente.

5 Un compuesto (XIIa) y un compuesto (XXIX) se someten a una reacción aldol para producir un compuesto (XXX), y el compuesto obtenido (XXX) puede someterse a una reacción de deshidratación para producir un compuesto (XXXI). Posteriormente, se reduce el resto de olefina, y el grupo protector puede retirarse para producir un compuesto (Ij).

10 La reacción de aldol es, en este caso, una reacción a través de la cual el compuesto (XIIa) como un compuesto activo-CH y el compuesto (XXIX) que contiene un grupo carbonilo se unen entre sí en presencia de una base fuerte para formar un compuesto (XXX). Por ejemplo, puede usarse como una base fuerte un metal alcalino o un metal alcalinotérreo (por ejemplo, carbonato sódico o carbonato potásico), un alcóxido de metal alcalino (por ejemplo, etóxido sódico p butóxido potásico), un hidróxido de metal alcalino (por ejemplo, hidróxido sódico o hidróxido potásico), un hidruro de metal alcalino (por ejemplo, hidruro sódico o hidruro potásico) o base de metal orgánica, tal como alquililitio (por ejemplo, n-butillitio), dialquilaminolitio (por ejemplo, diisopropilamida de litio) o bissilamina (por ejemplo, hexametildisilazida de litio). Pueden usarse como un disolvente de reacción hidrocarburos acíclicos, cíclicos o aromáticos, alcoholes o un disolvente aprótico polar, por ejemplo, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida o dietoxietano o un disolvente mezcla de los mismos. La temperatura de reacción es aproximadamente -78 °C a temperatura ambiente.

20 La reacción de deshidratación es una reacción a través de la cual un grupo hidroxilo en el compuesto (XXX) se convierte a éster sulfónico por tratamiento con cloruro de metanosulfonilo o cloruro de bencenosulfonilo o similares de -78 °C a 50 °C en presencia de trietilamina en un disolvente inerte y después, se trató adicionalmente con una base para formar un compuesto (XXXI). Los ejemplos de disolvente inerte incluyen: disolventes de haluro de alquilo, tales como cloruro de metileno, cloroformo y tetracloruro de carbono; disolventes de éter, tales como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano y dioxano; disolventes aromáticos, tales como benceno y tolueno; y disolventes de amida, tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y N-metilpirrolidin-2-ona. Además de estos, pueden usarse en algunos casos disolventes de sulfóxido, tales como dimetilsulfóxido y sulfolano, disolventes de cetona, tales como acetona y metil etil cetona o acetonitrilo, o similares. Piridina, 2,6-luteína, collidina, 4-dimetilaminopiridina, trietilamina, N-metilmorfolina, diisopropiletilamina o 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) puede usarse como una base. En algunos casos, la reacción de deshidratación puede producirse durante la reacción de aldol.

30 La reacción de reducción puede realizarse de acuerdo con el procedimiento descrito en el Procedimiento de producción 2. Los grupos protectores y su desprotección pueden realizarse de acuerdo con el procedimiento descrito en el Procedimiento de Producción 1. El compuesto (Ij) puede producirse a partir del compuesto (XXXI) usando estas reacciones.

Cuando los compuestos de interés o intermedios en estos procedimientos de producción 1 a 10 son mezclas isoméricas (por ejemplo, estereoisómeras), cada isómero puede separarse y purificarse apropiadamente mediante cromatografía preparativa de presión media, HPLC o similar, usando una columna ópticamente activa o similar.

5 Cuando el compuesto de la presente invención representado por la fórmula general (I) o una sal farmacológicamente aceptable de la misma, o un producto intermedio de la producción de la misma tiene carbono asimétrico, sus isómeros ópticos están presentes. A partir de estos isómeros ópticos, cada isómero puede separarse y purificarse por un procedimiento convencional, tal como cristalización fraccionada (resolución de sal) usando recristalización con un solvente apropiado o cromatografía en columna. Ejemplos de referencias en un procedimiento de resolución de mezclas racémicas en isómeros ópticos se pueden incluir en J. Jacques y col., "Enantiomers, Racemates and Resolution, John Wiley And Sons, Inc."

10 El derivado de imidazol sustituido con cicloalquilo de la presente invención tiene una excelente actividad inhibidora de TAFIa y tiene buena capacidad de absorción oral, excelente disposición, tal como retención en sangre y estabilidad metabólica y alta seguridad. Por lo tanto, el derivado de imidazol sustituido con cicloalquilo de la presente invención es útil como fármaco farmacéutico y particularmente útil como fármaco terapéutico para el infarto de miocardio, angina de pecho, síndrome coronario agudo, infarto cerebral, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, oclusión arterial periférica, septicemia, síndrome de coagulación intravascular diseminada, fibrosis pulmonar o similares. Por otra parte, es útil como un fármaco terapéutico para una enfermedad derivada de un tromboembolismo. Por otro lado, es útil como un fármaco farmacéutico para mejorar las funciones de un órgano después del trasplante. El compuesto de la presente invención también es útil como fármaco terapéutico para enfermedades arteriales coronarias después de cirugía (angioplastia coronaria transluminal percutánea), trasplante o reemplazo de un sustituto vascular (vaso sanguíneo autólogo o artificial), o reestenosis/reclusión causada por implante de estent. Por otra parte, es útil para la prevención de la formación de trombos causada por un catéter vascular (catéter permanente para diálisis), un circulador extracorpóreo de sangre y el recubrimiento de un vaso sanguíneo artificial o el llenado de los mismos con una solución inhibidora de TAFIa, y para la promoción de la trombólisis. También es útil como fármaco terapéutico para la aterotrombosis o fibrosis (fibrosis pulmonar tal como enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis después de la cirugía oftálmica, etc.).

15 El compuesto de la presente invención representado por la fórmula general (I) tiene un grupo básico, tal como un grupo amino y por lo tanto puede hacerse una sal de adición de ácido con un ácido farmacológicamente aceptable. Los ejemplos de tales sales pueden incluir: hidroácidos, tales como fluorohidrato, clorhidrato, bromhidrato y yodhidrato; sales de ácido inorgánicos, tales como nitrato, perclorato, sulfato y fosfato; alcanosulfonatos inferiores, tales como metanosulfonato, trifluorometanosulfonato y etanosulfonato; arilsulfonatos, tales como bencenosulfonato y p-toluenosulfonato; sales de ácido orgánicos, tales como acetato, malato, fumarato, succinato, citrato, tartrato, oxalato, y maleato; y sales de aminoácido, tales como ornitato, glutamato y aspartato. Se prefieren los hidroácidos o arilsulfonatos; clorhidrato, bencenosulfonato o p-toluenosulfonato es más preferido; bencenosulfonato o p-toluenosulfonato es incluso más preferido; y p-toluenosulfonato es particularmente preferido.

20 Por otra parte, el compuesto representado por la fórmula general (I) tiene un grupo ácido, tal como un grupo carboxi y puede formar por lo tanto una sal de adición de base, en general. Los ejemplos de la sal farmacológicamente aceptable pueden incluir: sales de metales alcalinos, tales como sales sódicas, sales potásicas y sales de litio; sales de metal alcalino-térreo, tales como sales de calcio sales de magnesio; sales inorgánicas, tales como sales de amonio; sales de amina orgánica, tales como sales de dibencilamina, sales de morfolina, sales del éster de alquilo de fenilglicina, sales de etilendiamina, sales de N-metilglucamina, sales de dietilamina, sales de trietilamina, sales de ciclohexilamina, sales de dicitclohexilamina, sales de N,N'-dibenciletildiamina, sales de dietanolamina, sales de N-bencil-N-(2-feniletotoxi)amina, sales de piperazina, sales de tetrametilamonio y sales de tris(hidroximetil)aminometano; y sales de aminoácido, tales como sales de arginina.

25 El compuesto de la presente invención representado por la fórmula general (I) o la sal farmacológicamente aceptable del mismo puede presentarse en forma libre o de solvato. Estos solvatos también se abarcan en el ámbito de la presente invención. El solvato no está particularmente limitado, siempre y cuando sea farmacológicamente aceptable. Específicamente, se prefieren hidratos, etanolatos o similares; y los hidratos son los más preferidos. Por otra parte, el compuesto de la presente invención representado por la fórmula general (I) contiene un átomo de nitrógeno. Este átomo de nitrógeno puede estar en una forma de N-óxido. Estas formas de solvato o N-óxido están también incluidas en el alcance de la presente invención.

30 El compuesto de la presente invención representado por la fórmula general (I) o su sal farmacológicamente aceptable, y el intermedio de producción del compuesto de la presente invención pueden incluir diversos isómeros tales como isómeros geométricos (por ejemplo, formas cis y trans) e isómeros ópticos (formas R y S), dependiendo de las clases o combinaciones de sustituyentes. El compuesto de la presente invención abarca todos estos isómeros, estereoisómeros e incluso mezclas de estos isómeros en cualquier proporción, a menos que se especifique lo contrario.

35 Por otra parte, el compuesto de la presente invención o su sal farmacológicamente aceptable también puede contener proporciones no naturales de isótopos atómicos de uno o más de los átomos que constituyen tal compuesto. Ejemplos de los isótopos atómicos incluyen deuterio (^2H), tritio (^3H), carbono 13 (^{13}C), carbono 14 (^{14}C),

5 nitrógeno 15 (¹⁵N), cloro 37 (³⁷Cl) y yodo 125 (¹²⁵I). Por otra parte, el compuesto marcarse radiactivamente con un radioisótopo, por ejemplo, tritio (³H), yodo 125 (¹²⁵I) o carbono 14 (¹⁴C). El compuesto radiactivamente marcado es útil como agente terapéutico o preventivo, un reactivo de investigación, por ejemplo, un reactivo de ensayo y un agente de diagnóstico, por ejemplo, un agente de diagnóstico por imágenes in vivo. Todas las variantes isotópicas del compuesto de la presente invención están incluidas en el ámbito de la presente invención, independientemente de que sean radioactivas o no.

10 Por otro lado, la presente divulgación también abarca un "compuesto profármaco farmacéuticamente aceptable" que se convierte mediante reacción con una enzima, ácido gástrico o similar en condiciones fisiológicas in vivo para el compuesto (I) que sirve como un principio activo de una composición farmacéutica de la presente invención, es decir, un compuesto que se convierte al compuesto (I) a través de la oxidación enzimática, reducción, hidrólisis o similares, o un compuesto que se convierte al compuesto (I) a través de hidrólisis o similar, causado por ácido gástrico o similar.

15 El compuesto de la fórmula general (I) de la presente invención o su sal farmacológicamente aceptable puede formar una pluralidad de cristales (polimorfos de cristal) que difieren en estructura interna y propiedades fisicoquímicas dependiendo de las condiciones de reacción y las condiciones de cristalización. Cada uno de estos cristales o una mezcla de los mismos en cualquier proporción se incluye en la presente invención. Asimismo, el compuesto de fórmula general (I) o su sal farmacológicamente aceptable puede estar presente como una mezcla de sólidos cristalinos y sólidos amorfos. Se abarca una mezcla de los mismos en cualquier proporción en la presente invención. Específicamente, el contenido de una forma de cristal particular de la presente invención es preferentemente el 50 %
20 o más, más preferentemente el 80 % o más, incluso más preferentemente el 90 % o más, particularmente de manera preferida el 95 % o más, lo más preferentemente el 97 % o más.

25 En la presente invención, los cristales se refieren a un sólido que tiene repeticiones regulares tridimensionales de átomos (o poblaciones de los mismos) que constituyen la estructura interna y se discriminan a partir de sólidos amorfos, que no tienen una estructura interna tan regular. Si un cierto sólido es cristalino o no puede examinarse por un procedimiento cristalográfico bien conocido (por ejemplo, cristalización de rayos X en polvo o calorimetría diferencial de barrido). Por ejemplo, el sólido determinado se somete a cristalografía de rayos X en polvo usando rayos X obtenidos por radiación K α de cobre. Se determina que el sólido es cristalino cuando se observa un pico distintivo en su patrón de difracción de rayos X, o se determina que es amorfo cuando no se observa un pico distintivo en el mismo. Cuando puede leerse el pico, pero no es distintivo (por ejemplo, el pico es ancho), se
30 determina que el sólido es cristales que tienen un bajo grado de cristalinidad. Tales cristales que tienen un bajo grado de cristalinidad están incluidos en los cristales de la presente invención.

35 En la cristalización en polvo usando rayos K α de cobre, una muestra se irradia usualmente con rayos K α de cobre (en los que los rayos K α 1 y K α 2 no están separados). El patrón de difracción de rayos X puede obtenerse analizando la difracción derivada de los rayos K α y también puede obtenerse analizando únicamente la difracción derivada de los rayos K α 1 recogidos de la difracción derivada de los rayos K α . En la presente invención, el patrón de difracción de rayos X de polvo obtenido por la radiación K α comprende un patrón de difracción de rayos X obtenido analizando la difracción derivada de los rayos K α y un patrón de difracción de rayos X obtenido analizando la difracción derivada de rayos K α 1 y es preferentemente un patrón de difracción de rayos X obtenido analizando la difracción derivada de los rayos K α 1.

40 Los cristales de tipo I de anhídrido de p-toluenosulfonato del ácido (2S)-5-amino-2-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico de la presente invención pueden ser cristales que presenten picos principales en espaciamentos interplanares d de 23,9, 11,9, 4,5, 4,3 y 3,6 angstroms en un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido por radiación K α de cobre, por ejemplo, como se muestra en la figura 1.

45 Los cristales de tipo II de monohidrato de p-toluenosulfonato del ácido (2S)-5-amino-2-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico de la presente invención pueden ser cristales que presentan picos principales en espaciamentos interplanares d de 22,9, 5,0, 4,9, 4,7 y 4,0 angstroms en un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido por radiación K α de cobre, por ejemplo, como se muestra en la figura 3.

50 En el patrón de difracción de rayos X de polvo de la Figura 1 o 3 a continuación, la ordenada representa la intensidad de difracción [cuenta/segundo (cps)], y la abscisa representa los ángulos de difracción 2 θ (grados). Por otra parte, los espaciamentos interplanares d (angstroms) pueden calcularse de acuerdo con la fórmula $2d\sin\theta = n\lambda$ en el que $n = 1$. En esta fórmula, la longitud de onda λ de los rayos K α es 1,54 angstroms, y la longitud de onda λ de los rayos K α 1 es 1,541 angstroms. Las posiciones y las intensidades relativas de los picos en los espaciamentos interplanares d pueden variar en cierta medida en función de las condiciones de medición, etc. Por lo tanto, la identidad de una forma cristalina debe ser reconocida apropiadamente con referencia a todo el patrón de un
55 espectro, incluso cuando los espaciamentos interplanares d difieren ligeramente de los esperados.

El análisis térmico (TG/DTA) en las Figuras 2 y 4 se realizó por medición a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min en una corriente de 200 ml/min de nitrógeno seco.

Una composición farmacéutica que contiene el compuesto de la presente invención representado por la fórmula

general (I) o su sal farmacológicamente aceptable puede prepararse de acuerdo con diversos procedimientos de formulación usualmente usados seleccionando una preparación apropiada de acuerdo con un procedimiento de administración.

5 La composición farmacéutica que comprende el compuesto de la presente invención representado por la fórmula general (I) o su sal farmacológicamente aceptable como ingrediente principal, cuando se administra a un mamífero (particularmente, un ser humano), pueden administrarse sistémica o localmente a través de una vía oral o parenteral.

10 Entre los ejemplos de formas orales de fármacos farmacéuticos se incluyen comprimidos, píldoras, polvos, gránulos, cápsulas, soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Estas formas de fármacos farmacéuticos se preparan habitualmente como una composición farmacéutica que contiene el compuesto de la presente invención representado mediante la fórmula general (I) de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente principal mezclado con aditivos farmacéuticamente aceptables tales como diluyentes, excipientes o vehículos. La preparación de la composición farmacéutica puede realizarse según un procedimiento convencional usando diluyentes farmacéuticamente aceptables, excipientes o vehículos, u otros aditivos seleccionados adecuadamente según la necesidad a partir de aglutinantes arbitrarios apropiados farmacéuticamente aceptables, disgregantes, lubricantes, agentes de hinchazón, adyuvantes de hinchazón, agentes de recubrimiento, plastificantes, estabilizantes, antisépticos, antioxidantes, agentes colorantes, agentes solubilizantes, agentes de suspensión, agentes emulsionantes, edulcorantes, conservantes, tampones, humectantes, etcétera.

20 Entre los ejemplos de formas parenterales de fármacos farmacéuticos se incluyen inyecciones, pomadas, geles, cremas, cataplasmas, parches, aerosoles, inhalatorios, pulverizadores, gotas oculares, gotas nasales y supositorios. Estas formas de fármacos farmacéuticos se preparan habitualmente como una composición farmacéutica que contiene el compuesto de la presente invención representado mediante la fórmula general (I) de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente principal mezclado con aditivos farmacéuticamente aceptables tales como diluyentes, excipientes o vehículos. La preparación de la composición farmacéutica puede realizarse según un procedimiento convencional usando diluyentes farmacéuticamente aceptables, excipientes o vehículos, u otros aditivos seleccionados adecuadamente según la necesidad a partir de estabilizadores arbitrarios apropiados farmacéuticamente aceptables, antisépticos, agentes solubilizantes, humectantes, conservantes, antioxidantes, aromas, agentes gelificantes, agentes neutralizantes, tampones, agentes tónicos, tensioactivos, agentes colorantes, agentes tamponantes, espesantes, agentes humectantes, cargas, promotores de absorción, agentes de suspensión, aglutinantes, etcétera.

30 Entre los ejemplos de referencias sobre excipientes farmacéuticamente aceptables se puede incluir "Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2ª edición, (1994), editado por A. Wade and P.J. Weller".

Por otra parte, entre los ejemplos de referencias sobre vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables se puede incluir "Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co. (A.R. Gennaro edit. 1985)".

35 El compuesto de la presente invención representado por la fórmula general (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede usarse en combinación con un fármaco adicional. Los fármacos que pueden usarse en combinación del mismo incluyen anticoagulantes (warafina, heparina, heparina de bajo peso molecular, fármacos antitrombina, fármacos anti-Xa, etc.), fármacos antiplaquetarios (aspirina, ticlopidina, clopidogrel, prasugrel, inhibidores de la fosfodiesterasa, etc.), enzima relacionadas con la fibrinólisis (tPA, tPA modificado genéticamente, activadores del plasminógeno tales como uroquinasa, estreptoquinasa, plasmina, etc.), fármacos anticáncer, fármacos antiinflamatorios, fármacos antifibróticos, fármacos hipotensivos, fármacos de hipertensión antipulmonar y fármacos inmunosupresivos.

45 La dosis del compuesto de la presente invención representada por la fórmula general (I) o su sal farmacológicamente aceptable difiere dependiendo de los síntomas, edad, el peso corporal, el tipo o dosis del fármaco que se va a administrar en combinación con el mismo, etc. Cuando se usa el compuesto de la presente invención representado por la fórmula general (I) o su sal farmacológicamente aceptable como fármaco farmacéutico para el cuerpo humano, el intervalo de dosis oscila de 0,01 mg a 5000 mg, preferentemente de 0,1 mg a 1000 mg, más preferentemente de 1 mg a 200 mg, en una dosis única por adulto en términos de la cantidad del compuesto (I) y oscila entre 0,001 mg/kg y 100 mg/kg, preferentemente de 0,005 mg/kg a 20 mg/kg, más preferentemente de 0,01 mg/kg a 5 mg/kg del compuesto (I) en términos del peso corporal. Esta dosis diaria se administra sistémica o localmente a través de una vía oral o parenteral una vez cada pocos días o en una o varias dosis por día o continuamente administrada a las venas durante una duración que varía de 1 hora a 24 horas por día. Por otra parte, la dosis diaria puede excederse de la cantidad anterior, si fuese necesario.

Ejemplos

55 En lo sucesivo, la presente invención se describirá específicamente a los Ejemplos de referencia, Ejemplos, Ejemplos de prueba y Ejemplos de preparación.

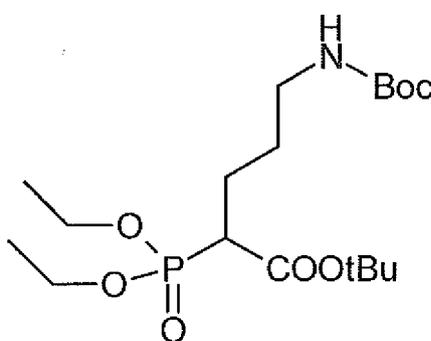
Los símbolos "RMN ¹H", "EM", "HRMS" y "LRMS" en los Ejemplos significan un "espectro de resonancia magnética nuclear", un "espectrometría de masas", "espectro de espectrometría de masas de alta resolución" y un "espectro de espectrometría de masas de baja resolución", respectivamente. La proporción de los disolventes de elución descritos

en la separación/purificación cromatográfica representa una proporción en volumen, a menos que se especifique lo contrario. Los términos dentro de los paréntesis de "RMN ¹H" representan disolventes de ensayo, todos los cuales usaron TMS (tetrametilsilano) como patrón interno. Multiplicidad en RMN ¹H significa s=singlete, d=doblete, t=tripleto, c=cuartete, m=multiplete y a=ancho. Por otra parte, en la presente memoria descriptiva, se usaron las siguientes abreviaturas:

CDCl₃: cloroformo deuterado;
 CD₃OD: metanol deuterado;
 Me: grupo metilo;
 Et: grupo etilo;
 tBu: grupo terc-butilo;
 Boc: grupo terc-butoxicarbonilo;
 Cbz: grupo (benciloxi)carbonilo;
 TBDMS: grupo terc-butil(dimetil)sililo;
 TBDPS: grupo terc-butil(difenil)sililo.

[Ejemplo de referencia 1] 5-[(terc-butoxicarbonil)amino]-2-(dietoxifosforil)valerato de terc-butilo

[Fórmula 40]

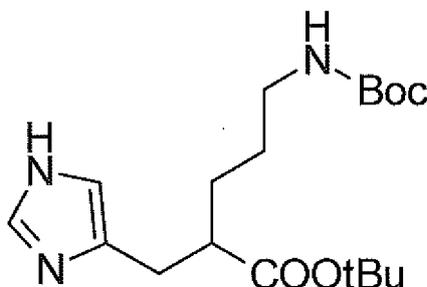


Se disolvió dietilfosfonoacetato de terc-butilo (20,0 g) en tetrahydrofurano (500 ml). A la solución, se le añadió hidruro sódico (63 %, 3,32 g) a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 15 minutos y a temperatura ambiente durante 1 hora. Una solución de (3-bromopropil)carbamato de terc-butilo (20,0 g) en tetrahydrofurano (20 ml) se añadió lentamente a la misma a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. A la solución de reacción, se le añadió cloruro de amonio acuoso saturado y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro sódico, después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener un producto en bruto. Este producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo=1/1-acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (26,6 g).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,31-1,36 (6H, m), 1,44 (9H, m), 1,48 (9H, m), 1,51-1,59 (2H, m), 1,78-2,00 (2H, m), 2,83 (1H, ddd, J = 22,9, 10,7, 4,4 Hz), 3,06-3,18 (2H, m), 4,10-4,18 (4H, m), 4,58 (1H, a).

[Ejemplo de referencia 2] 5-[(terc-butoxicarbonil)amino]-2-(1H-imidazol-4-ilmetil)valerato de terc-butilo

[Fórmula 41]



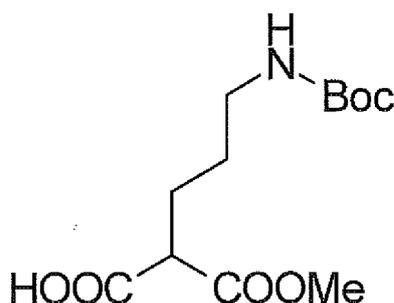
A una solución del compuesto (8,35 g) obtenido en el Ejemplo de referencia 1 en acetonitrilo (100 ml), se le añadieron 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (4,58 ml) y cloruro de litio (1,30 g) a temperatura ambiente. A esta suspensión, se le añadió 1-tritil-1H-imidazol-4-carbaldehído (6,90 g) y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Al residuo, se le añadieron acetato de etilo y un ácido cítrico acuoso al 10 %. Esta solución se separó en capas acuosas y orgánicas. Después, la capa orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro sódico, bicarbonato sódico acuoso saturado y una solución saturada de cloruro sódico en este orden. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro para obtener una

mezcla de (2E)-5-[(terc-butoxicarbonil)amino]-2-[(1-tritil-1H-imidazol-4-il)metileno]valerato de terc-butilo y (2Z)-5-[(terc-butoxicarbonil)amino]-2-[(1-tritil-1H-imidazol-4-il)metileno]valerato de terc-butilo (11,3 g). Esta mezcla se suspendió en metanol (500 ml). A esta suspensión, se añadió un catalizador de paladio al 10 %-carbono (hidratado, 4 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días en una atmósfera de hidrógeno. El catalizador se retiró por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (disolvente de elución: cloruro de metileno/metanol=9/1) para obtener el compuesto del título (5,60 g).
 5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,41 (9H, s), 1,44 (9H, s), 1,48-1,57 (3H, m), 1,57-1,66 (1H, m), 2,58-2,68 (1H, m), 2,73 (1H, dd, J = 14,7, 5,3 Hz), 2,89 (1H, dd, J = 14,7, 8,4 Hz), 3,02-3,19 (2H, m), 4,67 (1H, s a), 6,79 (1H, s), 7,54 (1H, s).

[Ejemplo de referencia 3] ácido 5-[(terc-butoxicarbonil)amino]-2-(metoxicarbonil)valérico

10

[Fórmula 42]



A malonato de dimetilo (102 ml), se le añadió una solución de metóxido sódico en metanol (28 %, 90,4 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 60 °C durante 30 minutos. La suspensión de color blanco se enfrió a temperatura ambiente. Después, se añadió a la misma (3-bromopropil)carbamato de terc-butilo (106 g) al mismo tiempo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. A la solución de reacción, se le añadió agua y la materia orgánica se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con un hidróxido sódico acuoso 1 N y una solución saturada de cloruro sódico en este orden, después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener un producto en bruto de {3-[(terc-butoxicarbonil)amino]propil}malonato de dimetilo. El éster obtenido (94 g) se disolvió en metanol (100 ml). A la solución, se le añadió una solución de monohidrato de hidróxido de litio (13,6 g) en agua (300 ml) y metanol (300 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. El metanol se retiró por destilación a presión reducida y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. Se añadió ácido clorhídrico 2 N (160 ml) a la capa acuosa, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro sódico, después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener un producto en bruto. Este producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: cloruro de metileno-cloruro de metileno/metanol=10/1) para obtener el compuesto del título (69,1 g).
 15 20 25

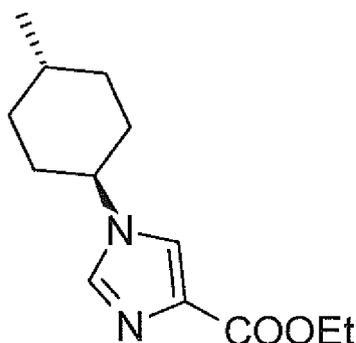
RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,44 (9H, m), 1,50-1,60 (2H, m), 1,86-2,01 (2H, m), 3,07-3,20 (2H, m), 3,43 (1H, m), 3,77 (3H, s), 4,64 (1H, a).

30

[Ejemplo de referencia 4] 1-(trans-4-Metilciclohexil)-1H-imidazol-4-carbaldehído

[Etapa 1] 1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo

[Fórmula 43]



35

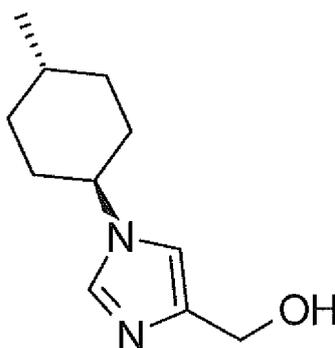
Se disolvió 3-(dimetilamino)-2-isocianoacrilato de etilo (Liebigs Annalen der Chemie, 1979, pág. 1444) (1,52 g) en trans-4-metilciclohexilamina (3,07 g), y la solución se agitó a 70 °C durante 4 horas. A la solución de reacción, se le añadió cloruro de amonio acuoso saturado y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se

secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener un producto en bruto. Este producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo=2/1-1/2) para obtener el compuesto del título (1,90 g).

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,96 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,13 (2H, m), 1,39 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,47 (1H, m), 1,68 (2H, m), 1,88 (2H, m), 2,12 (2H, m), 3,91 (1H, tt, J = 12,1, 3,9 Hz), 4,36 (2H, c, J = 7,0 Hz), 7,54 (1H, s), 7,66 (1H, s).

[Etapa 2] [1-(trans-4-Metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metanol

[Fórmula 44].

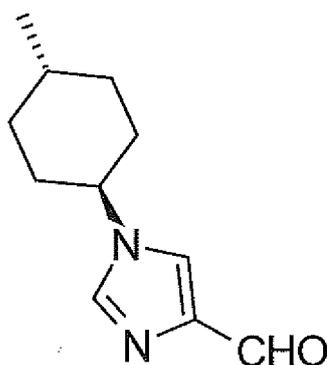


10 Se suspendió hidruro de litio y aluminio (92 %, 0,31 g) en tetrahidrofurano (6 ml). El compuesto (1,50 g) obtenido en la Etapa 1 de este Ejemplo de referencia se disolvió en tetrahidrofurano (6 ml), y esta solución se añadió lentamente gota a gota a la suspensión a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 30 minutos, la solución de reacción se diluyó con éter dietílico y se añadió a la misma sulfato sódico acuoso saturado. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la sal inorgánica formada se retiró por filtración a través de celite. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto. Este producto en bruto se lavó con un disolvente mezcla de hexano y acetato de etilo (5:1) para obtener el compuesto del título (1,09 g).

15 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,95 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,04-1,17 (2H, m), 1,44 (1H, m), 1,59-1,73 (2H, m), 1,81-1,89 (2H, m), 2,04-2,13 (2H, m), 2,78 (1H, a), 3,84 (1H, tt, J = 12,1, 3,9 Hz), 4,59 (2H, s), 6,91 (1H, s), 7,49 (1H, s).

[Etapa 3] 1-(trans-4-Metilciclohexil)-1H-imidazol-4-carbaldehído

[Fórmula 45]



20 El compuesto (1,04 g) obtenido en la Etapa 2 de este Ejemplo de referencia se disolvió en tolueno (10 ml). A la solución, se le añadieron una solución de bicarbonato sódico (1,35 g) en agua (5 ml), yodo (2,72 g) y 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi (84 mg) en este orden, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la solución de reacción, se le añadió tiosulfato sódico acuoso saturado y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener un producto en bruto. Este producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo=1/1-1/2) para obtener el compuesto del título (0,900 g).

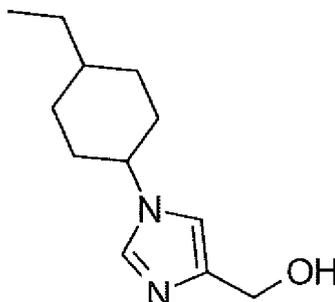
25 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,97 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,09-1,19 (2H, m), 1,48 (1H, m), 1,65-1,75 (2H, m), 1,87-1,93 (2H, m), 2,11-2,18 (2H, m), 3,95 (1H, tt, J = 12,2, 3,9 Hz), 7,62 (1H, s), 7,68 (1H, s), 9,87 (1H, s).

30

[Ejemplo de referencia 5] 1-(trans-4-Etilciclohexil)-1H-imidazol-4-carbaldehído

[Etapa 1] [1-(4-Etilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metanol

[Fórmula 46]

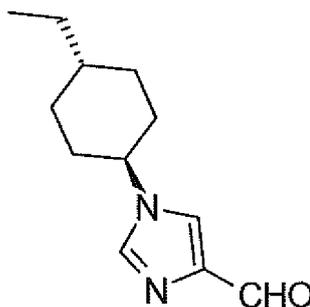


5 Se disolvió 3-(dimetilamino)-2-isocianoacrilato de etilo (2,00 g) en 4-etilciclohexilamina (3,37 g), y la solución se agitó a 70 °C durante 4,5 horas. A la solución de reacción, se le añadió cloruro de amonio acuoso saturado y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener un producto en bruto. Se suspendió hidruro de litio y aluminio (92 %, 0,490 g) en tetrahidrofurano (12 ml). El producto en bruto producido se disolvió en tetrahidrofurano (12 ml), y esta solución se añadió lentamente gota a gota a la suspensión a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 30 minutos, la solución de reacción se diluyó con éter dietílico y se añadió a la misma sulfato sódico acuoso saturado. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la sal inorgánica formada se retiró por filtración a través de celite. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto. Este producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: cloruro de metileno-cloruro de metileno/metanol=9/1) para obtener el compuesto del título (1,35 g, mezcla diastereomérica, trans:cis=4:1).

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,91 (0,6H, t, J = 7,0 Hz), 0,92 (2,4H, t, J = 7,0 Hz), 1,01-1,13 (1,6H, m), 1,16-1,40 (2,8H, m), 1,50-1,97 (5H, m), 2,07-2,15 (1,6H, m), 3,85 (0,8H, tt, J = 12,1, 3,9 Hz), 3,99 (0,2H, tt, J = 8,6, 4,3 Hz), 4,59 (1,6H, s), 4,60 (0,4H, s), 6,91 (0,8H, s), 6,94 (0,2H, s), 7,49 (0,8H, s), 7,53 (0,2H, s).

20 [Etapa 2] 1-(trans-4-Etilciclohexil)-1H-imidazol-4-carbaldehído

[Fórmula 47]



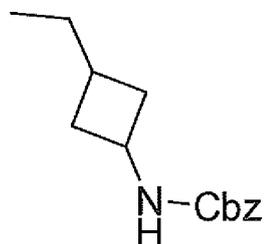
25 El compuesto (1,00 g) obtenido en la Etapa 1 de este Ejemplo de referencia se disolvió en tolueno (10 ml). A la solución, se le añadieron una solución de bicarbonato sódico (1,21 g) en agua (6 ml), yodo (2,19 g) y 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi (75 mg) en este orden, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. A la solución de reacción, se le añadió tiosulfato sódico acuoso saturado y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener un producto en bruto. Este producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo=2/1-1/1) para obtener el compuesto del título (468 mg).

30 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,92 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,10 (2H, m), 1,19-1,34 (3H, m), 1,68 (2H, m), 1,97 (2H, m), 2,17 (2H, m), 3,95 (1H, tt, J = 12,1, 3,5 Hz), 7,62 (1H, s), 7,69 (1H, s), 9,87 (1H, s).

[Ejemplo de referencia 6] 1-(3-Etilciclobutil)-1H-imidazol-4-carbaldehído

[Etapa 1] (3-Etilciclobutil)carbamato de bencilo

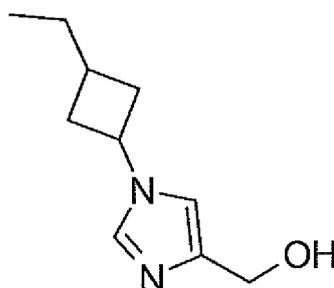
[Fórmula 48]



- 5 Se disolvió ácido 3-etilciclobutanocarboxílico (1,67 g) en tolueno (20 ml), y se añadió diisopropiletilamina (5,32 ml) a la misma. La solución se calentó a 100 °C y se añadió gota a gota a la misma una solución de difenilfosforil azida (3,09 ml) en tolueno (10 ml) durante 40 minutos. Después de agitar a 100 °C durante 15 minutos, se añadió alcohol bencílico (1,48 ml) y la mezcla se agitó adicionalmente a 100 °C durante 15 minutos. La solución de reacción se enfrió. Se añadió a la misma un hidróxido sódico acuoso 0,2 N y se extrajo materia orgánica con acetato de etilo. La
- 10 capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener un producto en bruto. Este producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo=20/1-10/1) para obtener el compuesto del título (1,81 g, mezcla diastereomérica, trans:cis=1:1).
- 15 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,78 (1,5H, t, J = 7,4 Hz), 0,81 (1,5H, t, J = 7,4 Hz), 1,38 (1H, dc, J = 7,4, 7,4 Hz), 1,46 (1H, dc, J = 7,4, 7,4 Hz), 1,31-1,42 (2H, m), 1,89-2,03 (2H, m), 2,41-2,54 (1H, m), 4,00 (0,5H, m), 4,23 (0,5H, m), 4,75-4,90 (1H, a), 5,06 (2H, s), 7,22-7,40 (5H, m).

[Etapa 2] [1-(3-Etilciclobutil)-1H-imidazol-4-il]metanol

[Fórmula 49]

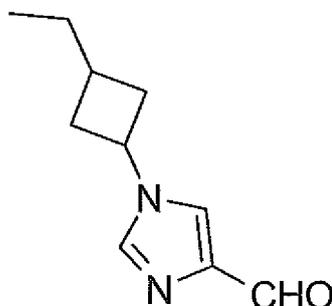


- 20 El compuesto (1,81 g) obtenido en la Etapa 1 de este Ejemplo de referencia se disolvió en acetato de metilo (7 ml). A la solución, se le añadió un catalizador de paladio al 10 %-carbono (hidratado, 100 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas en una atmósfera de hidrógeno a presión normal. Después de la filtración a través de celite, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto de 3-etilciclobutanamina. Este producto en bruto y 3-(dimetilamino)-2-isocianoacrilato de etilo (650 mg) se mezclaron y se
- 25 agitó a 75 °C durante 10 horas en un tubo cerrado herméticamente. A la solución de reacción, se le añadió cloruro de amonio acuoso saturado y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo=1/1-1/2) para obtener 1-(3-etilciclobutil)-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo.
- 30 Se suspendió hidruro de litio y aluminio (92 %, 80 mg) en tetrahidrofurano (4 ml). A esta suspensión, se le añadió lentamente gota a gota una solución de 1-(3-etilciclobutil)-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo en tetrahidrofurano (5 ml) a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 30 minutos, la solución de reacción se diluyó con éter dietílico y se añadió a la misma sulfato sódico acuoso saturado. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la sal inorgánica formada se retiró por filtración a través de celite. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener
- 35 un producto en bruto. Este producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: cloruro de metileno-cloruro de metileno/metanol=5/1) para obtener el compuesto del título (119 mg, mezcla diastereomérica, trans:cis=1:1).
- RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,86 (1,5H, t, J = 7,4 Hz), 0,90 (1,5H, t, J = 7,4 Hz), 1,48 (1H, dc, J = 7,4, 7,4 Hz), 1,56 (1H, dc, J = 7,4, 7,4 Hz), 1,84-1,93 (1H, m), 1,96-2,08 (0,5H, m), 2,20-2,32 (1,5H, m), 2,39-2,49 (1H, m), 2,59-2,67 (1H, m),

4,38 (0,5H, tt, J = 9,4, 7,8 Hz), 4,59 (1H, s), 4,60 (1H, s), 4,63 (0,5H, tt, J = 7,8, 7,4 Hz), 6,93 (0,5H, s), 6,98 (0,5H, s), 7,46 (0,5H, s), 7,49 (0,5H, s).

[Etapa 3] 1-(3-Etilciclobutil)-1H-imidazol-4-carbaldehído

[Fórmula 50]



5

El compuesto (119 mg) obtenido en la Etapa 2 de este Ejemplo de referencia se disolvió en tolueno (5 ml). A esta solución, se le añadieron una solución de bicarbonato sódico (166 mg) en agua (4 ml), yodo (305 mg) y 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi (11 mg) en este orden y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. A la solución de reacción, se le añadió tiosulfato sódico acuoso saturado y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener un producto en bruto. Este producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo=1/1-1/2) para obtener el compuesto del título (115 mg, mezcla diastereomérica, trans:cis=1:1).

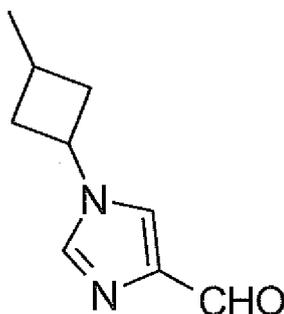
10

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,86 (1,5H, t, J = 7,3 Hz), 0,90 (1,5H, t, J = 7,3 Hz), 1,44 (9H, s), 1,51 (1H, dc, J = 7,4, 7,4 Hz), 1,59 (CH, dc, J = 7,4, 7,4 Hz), 1,87-1,97 (1H, m), 2,04-2,13 (0,5H, m), 2,28-2,38 (1,5H, m), 2,42-2,52 (1H, m), 2,66-2,75 (1H, m), 4,48 (0,5H, tt, J = 9,0, 7,8 Hz), 4,72 (0,5H, tt, J = 7,8, 7,4 Hz), 7,58 (0,5H, s), 7,61 (0,5H, s), 7,69 (0,5H, s), 7,74 (0,5H, s), 9,87 (0,5H, s), 9,88 (0,5H, s).

15

[Ejemplo de referencia 7] 1-(3-Metilciclobutil)-1H-imidazol-4-carbaldehído

[Fórmula 51]



20

El compuesto del título (9,1 mg, mezcla diastereomérica, trans:cis=1:1) se obtuvo a partir del ácido 3-metilciclobutanocarboxílico (1,70 g) de la misma manera como en el Ejemplo de referencia 6.

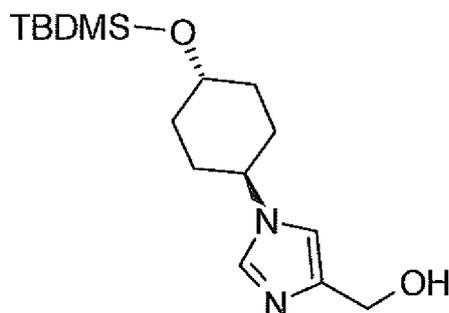
RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,18 (1,5H, d, J = 6,6 Hz), 1,27 (1,5H, d, J = 6,6 Hz), 1,93 (1H, m), 2,22-2,32 (1,5H, m), 2,46-2,60 (1,5H, m), 2,74 (1H, m), 4,46 (0,5H, tt, J = 9,4, 7,4 Hz), 4,79 (0,5H, tt, J = 7,8, 7,4 Hz), 7,58 (0,5H, s), 7,61 (0,5H, s), 7,70 (0,5H, s), 7,73 (0,5H, s), 9,87 (0,5H, s), 9,88 (0,5H, s).

25

[Ejemplo de referencia 8] 1-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-1H-imidazol-4-carbaldehído

[Etapa 1] [1-(trans-4-[[terc-Butil(dimetil)silil]oxi]ciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metanol

[Fórmula 52]

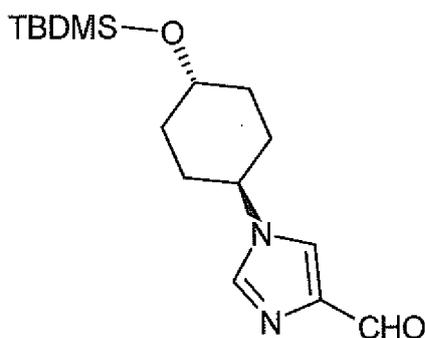


- 5 Se mezclaron 3-(dimetilamino)-2-isocianoacrilato de etilo (300 mg) y trans-4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]ciclohexilamina (Synthetic Communications, 1990, Vol. 20, pág. 1073) (1,02 g) y se agitó a 85 °C durante 12 horas. A la solución de reacción, se le añadió cloruro de amonio acuoso saturado y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo=4/1-1/1). Se suspendió hidruro de litio y aluminio (92 %, 105 mg) en tetrahidrofurano (8 ml). El producto en bruto producido se disolvió en tetrahidrofurano (6 ml), y esta solución se añadió lentamente gota a gota a la suspensión a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 1 hora, la solución de reacción se diluyó con éter dietílico y se añadió a la misma sulfato sódico acuoso saturado. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la sal inorgánica formada se retiró por filtración a través de celite. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto. Este producto en bruto se lavó con un disolvente mezcla de hexano y acetato de etilo (2:1) para obtener el compuesto del título (260 mg).
 10 RMN ¹H (CD₃OD) δ: 0,09 (6H, s), 0,90 (9H, s), 1,50 (2H, m), 1,81 (2H, m), 1,96-2,10 (4H, m), 3,76 (1H, m), 4,05 (1H, m), 4,48 (2H, s), 7,12 (1H, s), 7,64 (1H, s).

[Etapa 2] 1-(trans-4-[[terc-Butil(dimetil)silil]oxi]ciclohexil)-1H-imidazol-4-carbaldehído

20

[Fórmula 53]

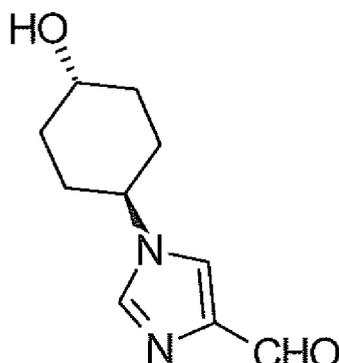


- El compuesto (260 mg) obtenido en la Etapa 1 de este Ejemplo de referencia se disolvió en tolueno (10 ml) y cloruro de metileno (1 ml). A la solución, se le añadieron una solución de bicarbonato sódico (210 mg, 2,50 mmol) en agua (8 ml), yodo (370 mg) y 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi (15 mg) en este orden y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. A la solución de reacción, se le añadió tiosulfato sódico acuoso saturado y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener un producto en bruto. Este producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo=2/1-1/1) para obtener el compuesto del título (258 mg).
 25 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,08 (6H, s), 0,90 (9H, s), 1,52 (2H, m), 1,75 (2H, m), 2,02 (2H, m), 2,16 (2H, m), 3,68 (1H, m), 4,00 (1H, m), 7,62 (1H, s), 7,67 (1H, s), 9,87 (1H, s).

30

[Etapa 3] 1-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-1H-imidazol-4-carbaldehído

[Fórmula 54]



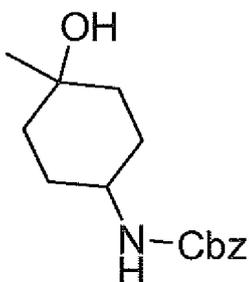
5 El compuesto (540 mg) obtenido en la Etapa 2 de este Ejemplo de referencia se disolvió en tetrahidrofurano (8 ml). A esta solución, se le añadió una solución de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (1,0 M, 2,62 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. A la solución de reacción, se le añadió cloruro de amonio acuoso saturado y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener un producto en bruto. Este producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice unida a diol (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo=1/1-acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (250 mg).
10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,52 (2H, m), 1,78 (2H, m), 2,11-2,25 (4H, m), 3,76 (1H, m), 4,03 (1H, m), 7,63 (1H, s), 7,68 (1H, s), 9,87 (1H, s).

[Ejemplo de referencia 9] 1-(4-Hidroxi-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-carbaldehído

[Etapa 1] (4-Hidroxi-4-metilciclohexil)carbamato de bencilo

15

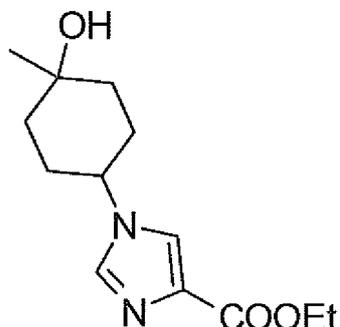
[Fórmula 55]



20 Se disolvió (4-oxociclohexil)carbamato de bencilo (2,00 g) en tetrahidrofurano (15 ml) y se añadió a la misma cloruro de cerio (5,98 g). La solución de reacción se enfrió a -78 °C. Después, se añadió a la misma una solución de metililitio en éter dietílico (1,6 M, 15,2 ml) y la mezcla se agitó a -78 °C durante 1 hora y a 0 °C durante 3 horas. A la solución de reacción, se le añadió cloruro de amonio acuoso saturado y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener un producto en bruto. Este producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo=9/1-2/1) para obtener una mezcla diastereomérica del compuesto del título (1,31 g, trans:cis=3:7).
25 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,23 (3H, s), 1,44-1,67 (6H, m), 1,81 (2H, m), 3,48 (1H, m), 4,65 (1H, m), 5,08 (2H, s), 7,29-7,41 (5H, m).

[Etapa 2] 1-(4-Hidroxi-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo

[Fórmula 56]

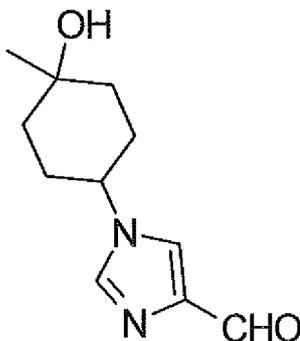


5 El compuesto obtenido en la Etapa 1 de este Ejemplo de referencia se disolvió en etanol (12 ml). A la solución, se le añadió un catalizador de paladio al 10 %-carbono (hidratado, 400 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas en una atmósfera de hidrógeno a presión normal. Después de la filtración a través de celite, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto de 4-amino-1-metilciclohexano. Este producto en bruto y 3-(dimetilamino)-2-isocianoacrilato de etilo (450 mg) se mezclaron y se agitó a 75 °C durante 8 horas. A la solución de reacción, se le añadió cloruro de amonio acuoso saturado y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo=1/1-acetato de etilo) para obtener a mezcla diastereomérica del compuesto del título (462 mg, trans:cis=1:3).

15 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,31 (2,25H, s), 1,34 (0,75H, s), 1,38 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,52-1,70 (2H, m), 1,77-1,96 (4H, m), 2,08-2,19 (2H, m), 3,93 (0,75H, tt, J = 12,2, 3,9 Hz), 4,06 (0,25H, m), 4,12 (0,5H, c, J = 7,0 Hz), 4,36 (1,5H, c, J = 7,0 Hz), 7,57 (1H, s), 7,68 (0,25H, s), 7,70 (0,75H, s).

[Etapa 3] 1-(4-Hidroxi-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-carbaldehído

[Fórmula 57]



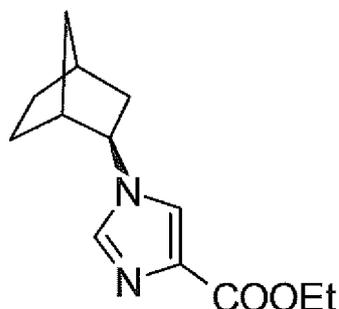
20 Se suspendió hidruro de litio y aluminio (92 %, 60 mg) en tetrahidrofurano (5 ml). A esta suspensión, se le añadió lentamente gota a gota una solución del compuesto (455 mg) obtenido en la Etapa 2 de este Ejemplo de referencia en tetrahidrofurano (5 ml) a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 4 horas y a temperatura ambiente durante 30 minutos, la solución de reacción se diluyó con éter dietílico y se añadió a la misma sulfato sódico acuoso saturado. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la sal inorgánica formada se retiró por filtración a través de celite. El filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto obtenido se disolvió en cloruro de metileno (8 ml) y cloroformo (4 ml) y se añadió a la misma dióxido de manganeso (2,00 g). Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 horas, la sal inorgánica se retiró por filtración a través de celite. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto. Este producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo=1/1-acetato de etilo) para obtener a mezcla diastereomérica del compuesto del título (300 mg, trans:cis=1:3).

30 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,32 (2,25H, s), 1,36 (0,75H, s), 1,54-1,73 (2H, m), 1,78-2,00 (4H, m), 2,11-2,23 (2H, m), 3,97 (0,75H, tt, J = 12,2, 3,9 Hz), 4,10 (0,25H, m), 7,66 (1H, s), 7,72 (0,25H, s), 7,75 (0,75H, s), 9,86 (0,75H, s), 9,87 (0,25H, s).

[Ejemplo de referencia 10] 1-[exo-Biciclo[2.2.1]hept-2-il]-1H-imidazol-4-carbaldehído

[Etapa 1] 1-[Exo-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo

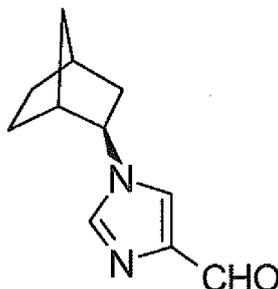
[Fórmula 58]



- 5 Se disolvió 3-(dimetilamino)-2-isocianoacrilato de etilo (0,58 g) en exo-2-aminonorborno (0,46 g), y la solución se agitó a 150 °C durante 1,5 horas. La solución de reacción se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: cloruro de metileno-cloruro de metileno/metanol=95/5 y acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (0,50 g).
- 10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,22-1,37 (3H, m), 1,38 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,56-1,65 (2H, m), 1,65-1,73 (1H, m), 1,75-1,82 (1H, m), 1,97-2,04 (1H, m), 2,48 (1H, m), 2,52-2,55 (1H, m), 4,04-4,09 (1H, m), 4,37 (2H, c, J = 7,1 Hz), 7,57 (1H, s), 7,67 (1H, s).

[Etapa 2] 1-[exo-Biciclo[2.2.1]hept-2-il]-1H-imidazol-4-carbaldehído

[Fórmula 59]

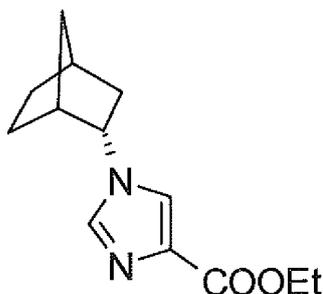


- 15 El compuesto del título (0,21 g) se obtuvo a partir del compuesto (0,50 g) obtenido en la Etapa 1 de este Ejemplo de referencia de la misma manera como en las Etapas 2 y 3 del Ejemplo de referencia 4.
- RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,23-1,41 (3H, m), 1,56-1,66 (2H, m), 1,67-1,75 (1H, m), 1,75-1,82 (1H, m), 2,01-2,07 (1H, m), 2,49 (1H, m), 2,53-2,57 (1H, m), 4,08-4,12 (1H, m), 7,63 (1H, s), 7,69 (1H, s), 9,87 (1H, s).

[Ejemplo de referencia 11] 1-[endo-Biciclo[2.2.1]hept-2-il]-1H-imidazol-4-carbaldehído

20 [Etapa 1] 1-[endo-Biciclo[2.2.1]hept-2-il]-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo

[Fórmula 60]



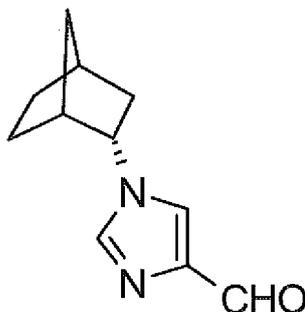
- 25 Se disolvieron 3-(dimetilamino)-2-isocianoacrilato de etilo (0,58 g) y clorhidrato de endo-2-aminonorborno (0,61 g) en n-butanol (5,8 ml). Después, a la solución, se le añadió trietilamina (0,58 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 150 °C durante 6,5 horas. La solución de reacción se concentró y después se purificó por cromatografía

en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo=50/50-acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (0,13 g).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,19-1,71 (7H, m), 1,40 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 2,19-2,27 (1H, m), 2,42 (1H, m), 2,60 (1H, m), 4,38 (2H, c, $J = 7,1$ Hz), 4,44-4,49 (1H, m), 7,54 (1H, s), 7,65 (1H, s).

5 [Etapa 2] 1-[endo-Biciclo[2.2.1]hept-2-il]-1H-imidazol-4-carbaldehído

[Fórmula 61]



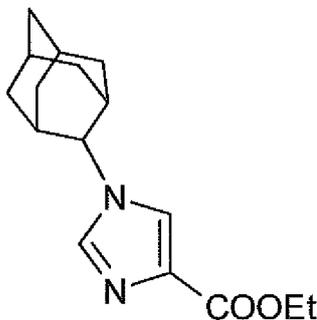
El compuesto del título (0,17 g) se obtuvo a partir del compuesto (0,42 g) obtenido en la Etapa 1 de este Ejemplo de referencia de la misma manera como en las Etapas 2 y 3 del Ejemplo de referencia 4.

10 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,18-1,25 (1H, m), 1,30-1,37 (1H, m), 1,44-1,73 (5H, m), 2,22-2,30 (1H, m), 2,45 (1H, m), 2,62 (1H, m), 4,47-4,53 (1H, m), 7,61 (1H, s), 7,68 (1H, s), 9,89 (1H, s).

[Ejemplo de referencia 12] 1-Adamantan-2-il-1H-imidazol-4-carbaldehído

[Etapa 1] 1-Adamantan-2-il-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo

[Fórmula 62]

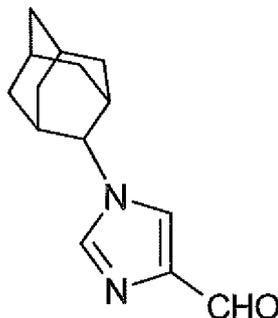


15 Se añadió 3-(dimetilamino)-2-isocianoacrilato de etilo (0,50 g), 2-aminoadamantano (0,54 g) y n-butanol (2,5 ml) y se agitó a 150 °C durante 13 horas. A la solución de reacción, se le añadió agua y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró y después se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: cloruro de metileno-cloruro de metileno/metanol=95/5 y acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (0,24 g).

20 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,40 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 1,61-2,08 (12H, m), 2,52 (2H, m), 4,20 (1H, m), 4,38 (2H, c, $J = 7,2$ Hz), 7,67 (1H, s), 7,76 (1H, s).

[Etapa 2] 1-Adamantan-2-il-1H-imidazol-4-carbaldehído

[Fórmula 63]

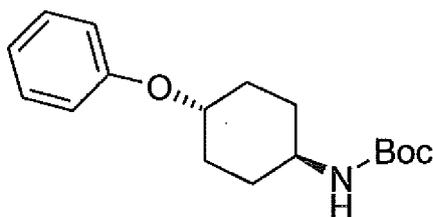


5 El compuesto del título (0,15 g) se obtuvo a partir del compuesto (0,37 g) obtenido en la Etapa 1 de este Ejemplo de referencia de la misma manera como en las Etapas 2 y 3 del Ejemplo de referencia 4.
RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,49-2,10 (12H, m), 2,53 (2H, m), 4,24 (1H, m), 7,74 (1H, s), 7,80 (1H, s), 9,90 (1H, s).

[Ejemplo de referencia 13] 1-(trans-4-Fenoxiciclohexil)-1H-imidazol-4-carbaldehído

[Etapa 1] (trans-4-Fenoxiciclohexil)carbamato de terc-butilo

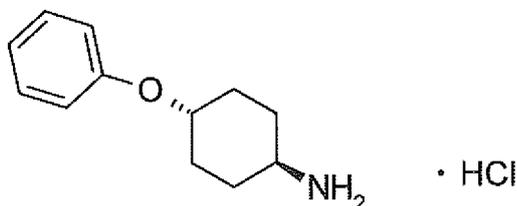
[Fórmula 64]



10 Se disolvieron (cis-4-hidroxiciclohexil)carbamato de terc-butilo (2,00 g), fenol (1,14 g) y trifetilfosfina (3,17 g) en tetrahidrofurano (40,0 ml). Después, a la solución, se le añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (6,49 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 63 horas. La solución de reacción se concentró y después se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: hexano-hexano/acetato de etilo=90/10) para obtener el compuesto del título (1,80 g).
15 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,20-1,30 (2H, m), 1,45 (9H, s), 1,51-1,61 (2H, m), 2,05-2,16 (4H, m), 3,47-3,58 (1H, m), 4,17 (1H, m), 6,81-6,95 (3H, m), 7,21-7,29 (2H, m).

[Etapa 2] Clorhidrato de trans-4-fenoxiciclohexanamina

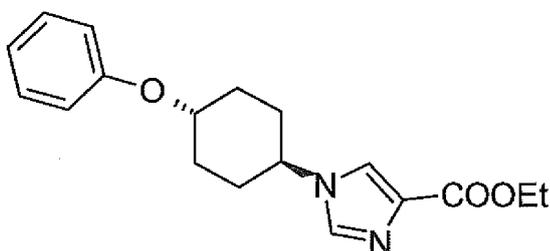
[Fórmula 65]



20 El compuesto (1,80 g) obtenido en la Etapa 1 de este Ejemplo de referencia se disolvió en acetato de etilo (18,0 ml). A la solución, se le añadió ácido clorhídrico 4 M/acetato de etilo (18,0 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1 hora. A la solución de reacción, se le añadió hexano (18,0 ml) y después, el sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con un disolvente mezcla de hexano y acetato de etilo (50:50) para obtener el
25 compuesto del título (1,01 g).
RMN ¹H (CD₃OD) δ: 1,48-1,61 (4H, m), 2,07-2,14 (2H, m), 2,18-2,25 (2H, m), 3,13-3,21 (1H, m), 4,28 (1H, m), 6,87-6,94 (3H, m), 7,21-7,28 (2H, m).

[Etapa 3] 1-(trans-4-Fenoxiciclohexil)-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo

[Fórmula 66]

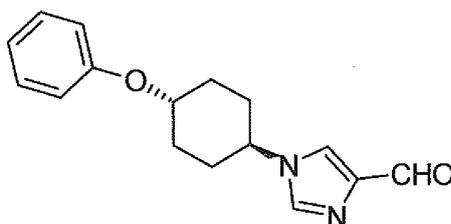


Se disolvieron 3-(dimetilamino)-2-isocianoacrilato de etilo (0,70 g) y el compuesto (1,14 g) obtenido en la Etapa 2 de este Ejemplo de referencia en n-butanol (7,0 ml). Después, a la solución, se le añadió trietilamina (0,70 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 150 °C durante 3,25 horas. La solución de reacción se concentró y después se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo=50/50-acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (0,28 g).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,39 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,57-1,71 (2H, m), 1,80-1,90 (2H, m), 2,22-2,37 (4H, m), 4,08 (1H, m), 4,29 (1H, m), 4,37 (2H, c, J = 7,1 Hz), 6,85-7,00 (3H, m), 7,26-7,32 (2H, m), 7,59 (1H, s), 7,69 (1H, s).

[Etapa 4] 1-(trans-4-Fenoxiciclohexil)-1H-imidazol-4-carbaldehído

[Fórmula 67]

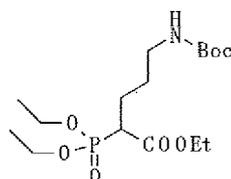


El compuesto del título (0,07 g) se obtuvo a partir del compuesto (0,28 g) obtenido en la Etapa 3 de la misma manera como en las Etapas 2 y 3 del Ejemplo de referencia 4.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,62-1,73 (2H, m), 1,80-1,91 (2H, m), 2,24-2,38 (4H, m), 4,11 (1H, m), 4,30 (1H, m), 6,88-7,01 (3H, m), 7,26-7,33 (2H, m), 7,66 (1H, s), 7,71 (1H, s), 9,88 (1H, s).

[Ejemplo de referencia 14] 5-[(terc-Butoxicarbonil)amino]-2-(dietoxifosforil)valerato de etilo

[Fórmula 68]

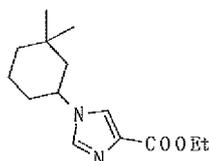


El compuesto del título (14,1 g) se sintetizó a partir de fosfonoacetato de trietilo (10 g) de la misma manera como en el Ejemplo de referencia 1.

[Ejemplo de referencia 15] 1-(3,3-Dimetilciclohexil)-1H-imidazol-4-carbaldehído

[Etapa 1] 1-(3,3-Dimetilciclohexil)-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo

[Fórmula 69]



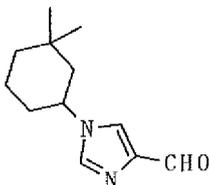
Se disolvió clorhidrato de hidroxilamina (8,76 g) en agua (100 ml). A la solución, se le añadió una solución de acetato sódico (17,8 g) y 3,3-dimetilciclohexanona (4,55 g) en metanol (20 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 horas. La materia orgánica se extrajo con acetato de etilo y se secó sobre sulfato sódico anhidro, y después, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener un producto en bruto de oxima de 3,3-dimetilciclohexanona.

Se suspendió hidruro de litio y aluminio (4,11 g) en tetrahidrofurano (100 ml). A la suspensión, se le añadió gota a gota una solución del producto en bruto de oxima de 3,3-dimetilciclohexanona obtenida de esta manera en tetrahidrofurano (50 ml) en enfriamiento con hielo y posteriormente la mezcla se calentó a reflujo durante 10,5 horas. A la solución de reacción, se le añadió decahidrato de sulfato sódico en enfriamiento con hielo. Posteriormente, se añadió a la misma acetato de etilo y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Después de la filtración sobre celite, el disolvente en el filtrado se retiró por destilación a presión reducida para obtener un producto en bruto de 3,3-dimetilciclohexilamina.

Este producto en bruto y 3-(dimetilamino)-2-isocianoacrilato de etilo (3,04 g) y se agitó a 70 °C durante 16 horas. Esta mezcla se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo-1/1-1/3) para obtener el compuesto del título (3,51 g).

[Etapa 2] 1-(3,3-Dimetilciclohexil)-1H-imidazol-4-carbaldehído

[Fórmula 70]



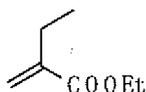
El compuesto del título (1,23 g) se obtuvo a partir del compuesto (3,51 g) obtenido en la Etapa 1 de este Ejemplo de referencia de la misma manera como en las Etapas 2 y 3 del Ejemplo de referencia 4.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,92-0,96 (1H, m), 1,03 (6H, s), 1,18-1,26 (1H, m), 1,46-1,68 (3H, m), 1,76-1,85 (2H, m), 2,11-2,17 (1H, m), 4,11-4,19 (1H, m), 7,62 (1H, s), 7,68 (1H, s), 9,86 (1H, s).

[Ejemplo de referencia 16] (2-Formilbutil)carbamato de terc-butilo

[Etapa 1] 2-Metilenobutirato de etilo

[Fórmula 71]

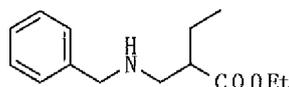


Se disolvió carbonato potásico (5,5 g) en agua (15 ml). A la solución, se le añadieron 2-(dietoxifosforil)butirato de etilo (5,0 g) y un formaldehído acuoso al 37 % (6,2 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 85 °C durante 45 minutos. Se extrajo materia orgánica con éter dietílico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró, y el disolvente en el filtrado se retiró por destilación a presión reducida para obtener un producto en bruto.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,08 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,31 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,30-2,36 (2H, m), 4,21 (2H, c, J = 7,0 Hz), 5,51-5,52 (1H, m), 6,12-6,14 (1H, m).

[Etapa 2] 2-[(Bencilamino)metil]butirato de etilo

[Fórmula 72]

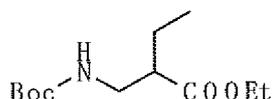


El compuesto obtenido en la Etapa 1 se disolvió en etanol (7 ml). A la solución, se le añadió bencilamina (2,7 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 70 °C durante 17 horas. El disolvente en la solución de reacción se retiró por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: hexano-hexano/acetato de etilo=7/3) para obtener el compuesto del título (2,34 g).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,91 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,26 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,53-1,70 (2H, m), 2,47-2,55 (1H, m), 2,69 (1H, dd, J = 11,9, 4,9 Hz), 2,88 (1H, dd, J = 11,9, 8,8 Hz), 3,79 (2H, d, J = 4,3 Hz), 4,13-4,19 (2H, m), 7,22-7,26 (2H, m), 7,29-7,32 (3H, m).

[Etapa 3] 2-[[terc-Butoxicarbonil]amino]metil]butirato de etilo

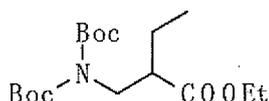
[Fórmula 73]



5 El compuesto (2,34 g) obtenido en la Etapa 2 se disolvió en etanol (50 ml). A la solución, se le añadió un catalizador de paladio al 10 % sobre carbono (hidratado, 1,17 g) y la mezcla se agitó durante 4 horas en una atmósfera de hidrógeno. Posteriormente, se añadió a la misma dicarbonato de di-terc-butilo (2,6 g) y la mezcla se agitó durante una noche. Después, se añadió a la misma adicionalmente dicarbonato de di-terc-butilo (1,3 g) y la mezcla se agitó durante 1 hora. El catalizador se retiró por filtración, y el disolvente en el filtrado se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: hexano-hexano/acetato de etilo=8/2) para obtener el compuesto del título (1,97 g).
10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,94 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,27 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,43 (9H, s), 1,49-1,71 (2H, m), 2,48-2,56 (1H, m), 3,21-3,28 (1H, m), 3,32-3,39 (1H, m), 4,11-4,20 (3H, m), 4,86 (1H, s a).

[Etapa 4] 2-[[bis(terc-Butoxicarbonil)amino]metil]butirato de etilo

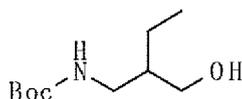
[Fórmula 74]



15 A una solución del compuesto (578 mg) obtenido en la Etapa 3 en tetrahidrofurano (15 ml), una solución de n-BuLi en hexano (1,65 M, 1,57 ml) se le añadió a -78 °C y la mezcla se agitó durante 1 hora. Posteriormente, se añadió a la misma dicarbonato de di-terc-butilo (668 mg) a -78 °C, y la mezcla se calentó gradualmente y después se agitó durante una noche. A la solución de reacción, se le añadió cloruro de amonio acuoso y se extrajo materia orgánica se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo=98/2-90/10) para obtener el compuesto del título (684 mg).
20

[Etapa 5] [2-(Hidroxi)metil]butil]carbamato de terc-butilo

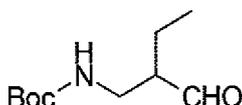
[Fórmula 75]



25 Se suspendió hidruro de litio y aluminio (153 mg) en tetrahidrofurano (20 ml). A la suspensión, se le añadió gota a gota una solución del compuesto obtenido en la Etapa 4 en tetrahidrofurano (2 ml) en enfriamiento con hielo, y después la mezcla se agitó durante una noche. A la solución de reacción, se le añadió decahidrato de sulfato sódico en enfriamiento con hielo. Posteriormente, se añadió a la misma acetato de etilo y la mezcla se agitó. Después de la filtración sobre celite, el disolvente en el filtrado se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo=9/1-3/7) para obtener el compuesto del título (168 mg).
30 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,93 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,19-1,37 (2H, m), 1,45 (9H, s), 3,06-3,13 (1H, m), 3,28-3,36 (2H, m), 3,37-3,44 (1H, m), 3,56-3,62 (1H, m), 4,78 (1H, s a).

35 [Etapa 6] (2-Formilbutil]carbamato de terc-butilo

[Fórmula 76]



40 Se disolvió cloruro de oxalilo (141 µl) en cloruro de metileno (1 ml). A la solución, se le añadió gota a gota una solución de dimetilsulfóxido (176 µl) en cloruro de metileno (1 ml) a -78 °C, y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Una solución del compuesto (168 mg) obtenido en la Etapa 5 en cloruro de metileno (2 ml) se añadió gota a gota a la misma a -78 °C, y la mezcla se agitó durante 2 horas. Se añadió a la misma trietilamina (695 µl) y la mezcla se calentó a 0 °C y después se agitó durante una noche. A la solución de reacción, se le añadió cloruro de metileno y la capa orgánica se lavó con agua y una solución saturada de cloruro sódico, después se secó sobre sulfato sódico

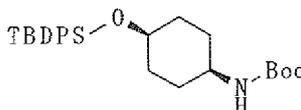
anhidro y se filtró. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo=9/1-7/3) para obtener el compuesto del título (113 mg).

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,02 (3H, t, J = 7,8 Hz), 1,42 (9H, s), 1,48-1,54 (1H, m), 1,70-1,81 (1H, m), 2,43-2,51 (1H, m), 3,27-3,40 (2H, m), 4,82 (1H, s a), 9,68-9,69 (1H, m).

[Ejemplo de referencia 17] 1-(cis-4-[[terc-Butil(difenil)silil]oxi]ciclohexil)-1H-imidazol-4-carbaldehído

[Etapa 1] (cis-4-[[terc-Butil(difenil)silil]oxi]ciclohexil)carbamato de terc-butilo

[Fórmula 77]



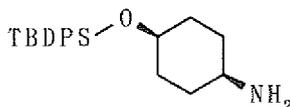
10 A una solución de (cis-4-hidroxiciclohexil)carbamato de terc-butilo (2,0 g) en dimetilformamida (40 ml), se le añadieron imidazol (756 mg) y t-butildifenilclorosilano (2,86 ml) en enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó durante 24 horas. Adicionalmente, se añadieron a la misma imidazol (226 mg) y t-butildifenilclorosilano (858 μl), y la mezcla se agitó durante 6 días. A la solución de reacción, se le añadió acetato de etilo y la capa orgánica se lavó tres veces con una solución al 10 % de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Este residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo=98/2-9/1) para obtener el compuesto del título (5,09 g).

15 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,07 (9H, s), 1,45 (9H, s), 1,57-1,71 (8H, m), 3,40-3,49 (1H, m), 3,88-3,92 (1H, m), 4,50-4,57 (1H, m), 7,34-7,44 (6H, m), 7,64-7,66 (4H, m).

[Etapa 2] cis-4-[[terc-Butil(difenil)silil]oxi]ciclohexanamina

20

[Fórmula 78]

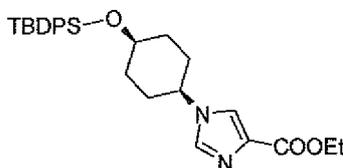


El compuesto obtenido en la Etapa 2 se disolvió en cloruro de metileno (25 ml). A la solución, se le añadió ácido trifluoroacético (5 ml) en enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó durante 45 minutos. Adicionalmente, se añadió a la misma ácido trifluoroacético (5 ml) en enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó durante 1 hora. La capa orgánica se lavó con carbonato potásico acuoso, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener un producto en bruto del compuesto del título (4,17 g).

25

[Etapa 3] 1-(cis-4-[[terc-Butil(difenil)silil]oxi]ciclohexil)-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo

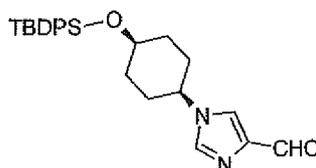
[Fórmula 79]



30 El compuesto obtenido en la Etapa 2 y 3-(dimetilamino)-2-isocianoacrilato de etilo (1,56 g) se mezclaron y se agitó a 70 °C durante 33 horas. Esta mezcla se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo=8/2-acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (870 mg).

[Etapa 4] 1-(cis-4-[[terc-Butil(difenil)silil]oxi]ciclohexil)-1H-imidazol-4-carbaldehído

[Fórmula 80]



35

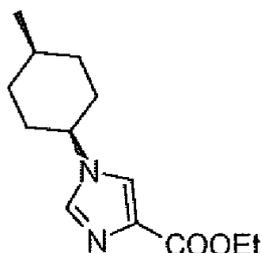
El compuesto del título (307 mg) se obtuvo a partir del compuesto obtenido en la Etapa 3 de este Ejemplo de referencia de la misma manera como en las Etapas 2 y 3 del Ejemplo de referencia 4.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,11 (9H, s), 1,42-1,49 (2H, m), 1,81-1,93 (4H, m), 2,24-2,32 (2H, m), 3,95-4,01 (1H, m), 4,07-4,10 (1H, m), 7,37-7,41 (4H, m), 7,43-7,47 (2H, m), 7,65-7,67 (5H, m), 7,75 (1H, s), 9,90 (1H, s).

5 [Ejemplo de referencia 18] 1-(cis-4-Metilciclohexil)-1H-imidazol-4-carbaldehído

[Etapa 1] 1-(cis-4-Metilciclohexil)-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo

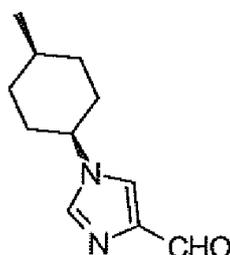
[Fórmula 81]



10 A clorhidrato de cis-4-metilciclohexilamina (5,0 g), se le añadieron agua y bicarbonato sódico y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró por destilación para preparar una forma libre de cis-4-metilciclohexilamina (770 mg). Se añadió adicionalmente ácido clorhídrico 5 N a la capa acuosa obtenida anteriormente. Se añadió a la misma PoraPak Rxn CX (resina de intercambio iónico, 30 g) y la mezcla se dejó a temperatura ambiente. La resina se lavó con agua desionizada, seguido de elución con una solución de amoníaco 0,4 N/metanol. El eluido se concentró para obtener una forma libre de cis-4-metilciclohexilamina (1,01 g). Las formas libres obtenidas se combinaron (1,78 g) y se hicieron reaccionar del mismo modo como en la Etapa 1 de Ejemplo de referencia 4 para obtener el compuesto del título (1,67 g).

[Etapa 2] 1-(cis-4-Metilciclohexil)-1H-imidazol-4-carbaldehído

[Fórmula 82]



20 Se suspendió hidruro de litio y aluminio (0,35 g) en tetrahidrofurano (10 ml). A la suspensión, se le añadió gota a gota una solución del compuesto (1,67 g) obtenido en la Etapa 1 de este Ejemplo de referencia en tetrahidrofurano (10 ml) en enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos y después a temperatura ambiente durante 2 horas y 40 minutos, y se añadieron a la misma agua (2 ml), hidróxido sódico acuoso 5 N (2 ml) y agua (6 ml) en este orden en enfriamiento. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, se añadió a la misma anhidro de sulfato sódico y la mezcla se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se disolvió en cloruro de metileno (20 ml). A la solución, se le añadió dióxido de manganeso (21,6 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas y después se filtró a través de celite. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo=50/50-20/80) para obtener el compuesto del título (0,79 g).

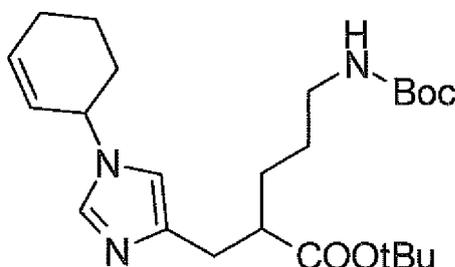
25

30 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,00 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,45-1,52 (2H, m), 1,64-1,73 (3H, m), 1,85-2,07 (4H, m), 4,06-4,13 (1H, m), 7,67 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,74 (1H, d, J = 1,2 Hz), 9,89 (1H, s).

[Ejemplo 1] Ácido 5-amino-2-[(1-ciclohexil-1H-imidazol-4-il)metil]valérico

[Etapa 1] 5-[(terc-Butoxicarbonil)amino]-2-[(1-ciclohex-2-en-1-il-1H-imidazol-4-il)metil]valerato de terc-butilo

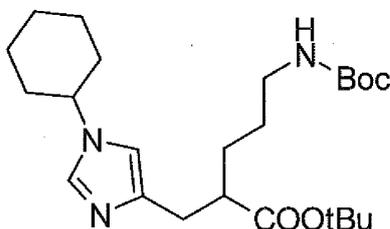
[Fórmula 83]



- 5 El compuesto (200 mg) obtenido en el Ejemplo de referencia 2 se disolvió en N,N-dimetilformamida (3 ml) y se añadió al mismo hidruro sódico (63 %, 43 mg) a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 15 minutos y a temperatura ambiente durante 45 minutos, se añadió al mismo 3-bromociclohexeno (90 %, 0,150 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la solución de reacción, se le añadió cloruro de amonio acuoso saturado y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener un producto en bruto. Este producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: cloruro de metileno-cloruro de metileno/metanol=10/1) para obtener el compuesto del título (220 mg).
 10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,39 (9H, s), 1,44 (9H, s), 1,47-2,15 (10H, m), 2,60-2,70 (2H, m), 2,85 (1H, m), 3,02-3,18 (2H, m), 4,61 (1H, m), 4,76 (1H, a), 5,70 (1H, m), 6,05 (1H, m), 6,68 (1H, s), 7,42 (1H, s).

15 [Etapa 2] 5-[(terc-Butoxicarbonil)amino]-2-[(1-ciclohexil-1H-imidazol-4-il)metil]valerato de terc-butilo

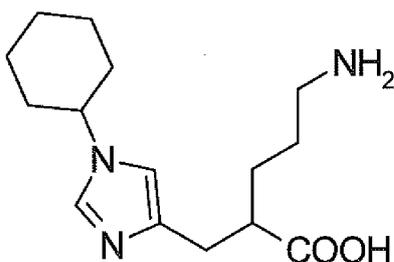
[Fórmula 84]



- 20 Se suspendió un catalizador de paladio al 10 %-carbono (hidratado, 200 mg) en una solución del compuesto (250 mg) obtenido en la Etapa 1 de este Ejemplo en etanol (6 ml). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas en una atmósfera de hidrógeno a presión normal. La solución de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró. el producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: cloruro de metileno/metanol=20/1-10/1) para obtener el compuesto del título (240 mg).
 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,19-1,36 (4H, m), 1,38 (9H, s), 1,44 (9H, s), 1,48-1,64 (5H, m), 1,73 (1H, m), 1,88 (2H, m), 2,06 (2H, m), 2,59-2,70 (2H, m), 2,84 (1H, m), 3,05-3,16 (2H, m), 3,81 (1H, m), 4,76 (1H, a), 6,68 (1H, s), 7,42 (1H, s).

25 [Etapa 3] Ácido 5-amino-2-[(1-ciclohexil-1H-imidazol-4-il)metil]valérico

[Fórmula 85]



- 30 El compuesto (100 mg) obtenido en la Etapa 2 de este Ejemplo se disolvió en tetrahidrofurano (1 ml) y se añadió al mismo ácido clorhídrico 2 N (5 ml). Después de calentarse a reflujo durante 2,5 horas, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El clorhidrato en bruto obtenido se disolvió en agua y se añadió a la misma DOWEX

50WX8-200. La resina se lavó con agua, seguido de elución con agua de amoníaco al 4 %. El eluido se concentró para obtener el compuesto del título (7,0 mg).

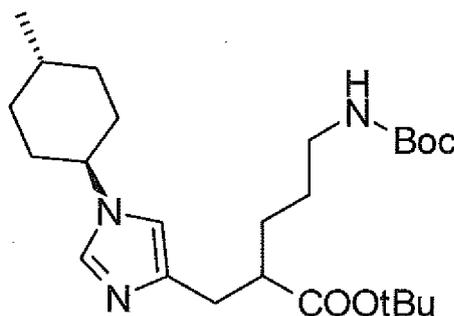
RMN ¹H (CD₃OD) δ: 1,23-1,75 (10H, m), 1,87 (2H, m), 2,04 (2H, m), 2,46-2,59 (2H, m), 2,84-2,95 (3H, m), 3,95 (1H, m), 6,95 (1H, s), 7,57 (1H, s).

5 HRMS (IEN): m/z calc. para C₁₅H₂₅N₃NaO₂: 302,1845 [M + Na]⁺; encontrado: 302,1835.

[Ejemplo 2] Ácido 5-amino-2-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico

[Etapa 1] 5-[(terc-Butoxicarbonil)amino]-2-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valerato de terc-butilo

[Fórmula 86]

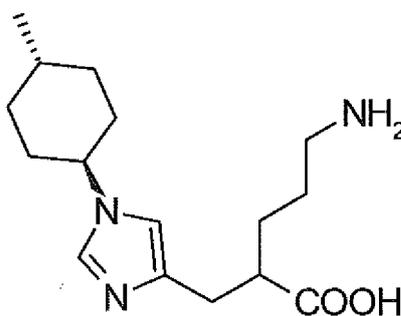


10 El compuesto (970 mg) obtenido en el Ejemplo de referencia 1 se disolvió en acetonitrilo (7 ml) y se añadió al mismo cloruro de litio (100 mg). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, se añadió al mismo 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,38 ml). Después de agitarse adicionalmente a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añadió al mismo una solución del compuesto (350 mg) obtenido en el Ejemplo de referencia 4 en acetonitrilo (4 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Después, se añadió agua al residuo y se extrajo materia orgánica con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El producto en bruto obtenido se disolvió en etanol (10 ml). A la solución, se le añadió un catalizador de paladio al 10 %-carbono (hidratado, 200 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 9 horas en una atmósfera de hidrógeno a presión normal. Después de la filtración a través de celite, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto. Este producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: metanol-cloruro de metileno/metanol=20/1) para obtener el compuesto del título (435 mg).

15
20
25 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,94 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,05-1,14 (2H, m), 1,38 (9H, s), 1,41-1,68 (7H, m), 1,44 (9H, s), 1,81-1,87 (2H, m), 2,03-2,08 (2H, m), 2,60-2,69 (2H, m), 2,84 (1H, m), 3,05-3,15 (2H, m), 3,78 (1H, tt, J = 11,7, 3,9 Hz), 4,73 (1H, a), 6,67 (1H, s), 7,40 (1H, s).

[Etapa 2] Ácido 5-amino-2-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico

[Fórmula 87]



30 Al compuesto (430 mg) obtenido en la Etapa 1 de este Ejemplo, se le añadió ácido clorhídrico 2 N (5 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. Después de un periodo de refrigeración, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El clorhidrato en bruto obtenido se disolvió en agua y se añadió a la misma DOWEX 50WX8-200. La resina se lavó con agua, seguido de elución con agua de amoníaco al 4 %. El eluido se concentró, y el producto en bruto se lavó con acetona para obtener el compuesto del título (90 mg).

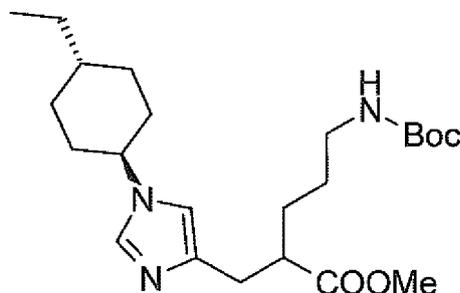
35 RMN ¹H (CD₃OD) δ: 0,95 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,07-1,20 (2H, m), 1,38-1,77 (7H, m), 1,79-1,87 (2H, m), 1,97-2,06 (2H, m), 2,43-2,57 (2H, m), 2,81-2,95 (3H, m), 3,92 (1H, tt, J = 11,7, 3,5 Hz), 6,93 (1H, s), 7,54 (1H, s).

HRMS (IEN): m/z calc. para C₁₆H₂₉N₃O₂: 294,2182 [M + H]⁺; encontrado: 294,2183.

[Ejemplo 3] Ácido 5-amino-2-[[1-(trans-4-etilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico

[Etapa 1] 5-[(terc-butoxicarbonil)amino]-2-[[1-(trans-4-etilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valerato de metilo

[Fórmula 88]

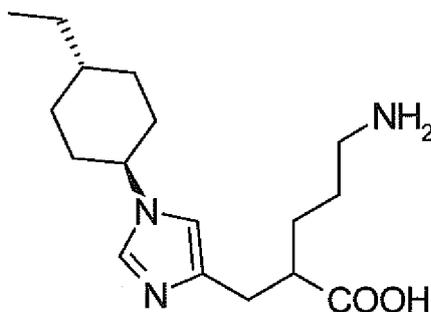


- 5 El compuesto (100 mg) obtenido en el Ejemplo de referencia 5 y el compuesto (267 mg) obtenido en el Ejemplo de referencia 3 se suspendieron en ciclohexano (5 ml). A esta suspensión, se le añadió una solución de piperidina (0,048 ml) y ácido propiónico (0,036 ml) en ciclohexano (2 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 10 horas. Después de un periodo de refrigeración, a la solución de reacción, se le añadió carbonato potásico acuoso y se extrajo materia orgánica con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro sódico, después se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se filtró y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida.
- 10 El producto en bruto obtenido se disolvió en metanol (8 ml). A la solución, se le añadió un catalizador de paladio al 10 %-carbono (hidratado, 200 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas en una atmósfera de hidrógeno a presión normal. Después de la filtración a través de celite, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto. Este producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo=2/1-1/2) para obtener el compuesto del título (185 mg).
- 15 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,91 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,06 (2H, m), 1,15-1,68 (9H, m), 1,44 (9H, s), 1,93 (2H, m), 2,09 (2H, m), 2,71 (1H, dd, J = 13,7, 5,9 Hz), 2,80 (1H, m), 2,89 (1H, dd, J = 13,7, 7,8 Hz), 3,03-3,17 (2H, m), 3,63 (3H, s), 3,81 (1H, tt, J = 12,1, 3,9 Hz), 4,76 (1H, a), 6,68 (1H, s), 7,47 (1H, s).

[Etapa 2] Ácido 5-amino-2-[[1-(trans-4-etilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico

20

[Fórmula 89]



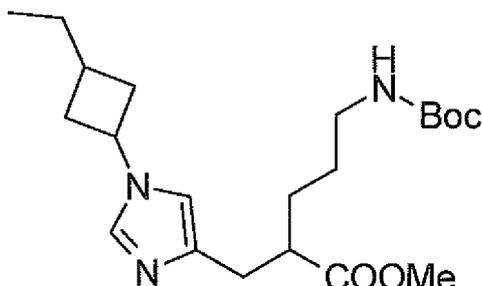
- Al compuesto (180 mg) obtenido en la Etapa 1 de este Ejemplo, se le añadió ácido clorhídrico 5 N (4 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. Después de un periodo de refrigeración, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El clorhidrato en bruto obtenido se disolvió en metanol, y se añadió a la misma DOWEX 50WX8-200. La resina se lavó con agua, seguido de elución con agua de amoníaco al 4 %. El eluido se concentró, y el producto en bruto se lavó con acetona para obtener el compuesto del título (53 mg).
- 25 RMN ¹H (CD₃OD) δ: 0,92 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,10 (2H, m), 1,17-1,33 (3H, m), 1,42-1,75 (6H, m), 1,91 (2H, m), 2,05 (2H, m), 2,43-2,58 (2H, m), 2,79-2,95 (3H, m), 3,93 (1H, tt, J = 12,1, 3,5 Hz), 6,94 (1H, s), 7,56 (1H, s).
- HRMS (IEN): m/z calc. para C₁₇H₃₀N₃O₂: 308,2338 [M + H]⁺; encontrado: 308,2338.

30

[Ejemplo 4] Ácido 5-amino-2-[[1-(3-etilciclobutil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico

[Etapa 1] 5-[(terc-Butoxicarbonil)amino]-2-[[1-(3-etilciclobutil)-1H-imidazol-4-il]metil]valerato de metilo

[Fórmula 90]



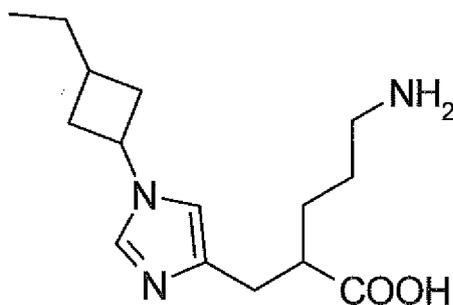
5 El compuesto (115 mg) obtenido en el Ejemplo de referencia 6 y el compuesto (355 mg) obtenido en el Ejemplo de referencia 3 se suspendieron en ciclohexano (6 ml). A la suspensión, se le añadió una solución de piperidina (0,064 ml) y ácido propiónico (0,048 ml) en ciclohexano (3 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 14 horas. Después de un periodo de refrigeración, se añadió carbonato potásico acuoso a la solución de reacción y se extrajo materia orgánica con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro sódico, después se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se filtró y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El producto en bruto obtenido se disolvió en etanol (5 ml). A la solución, se le añadió un catalizador de paladio al 10 %-carbono (hidratado, 200 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas en una atmósfera de hidrógeno a presión normal. Después de la filtración a través de celite, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto. Este producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo=1/1-1/2) para obtener el compuesto del título (190 mg, mezcla diastereomérica, trans:cis=1:1).

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,86 (1,5H, t, J = 7,3 Hz), 0,90 (1,5H, t, J = 7,3 Hz), 1,44 (9H, s), 1,44-1,70 (6H, m), 1,81-1,90 (1H, m), 1,94-2,04 (0,5H, m), 2,18-2,30 (1,5H, m), 2,37-2,47 (1H, m), 2,57-2,64 (1H, m), 2,66-2,73 (1H, m), 2,76-2,83 (1H, m), 2,86-2,93 (1H, m), 3,04-3,17 (2H, m), 3,64 (3H, s), 4,34 (0,5H, tt, J = 9,3, 7,8 Hz), 4,58 (0,5H, tt, J = 7,8, 7,3 Hz), 4,79 (1H, a), 6,68 (0,5H, s), 6,73 (0,5H, s), 7,39 (0,5H, s), 7,42 (0,5H, s).

20

[Etapa 2] Ácido 5-amino-2-[[1-(3-etilciclobutil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico

[Fórmula 91]

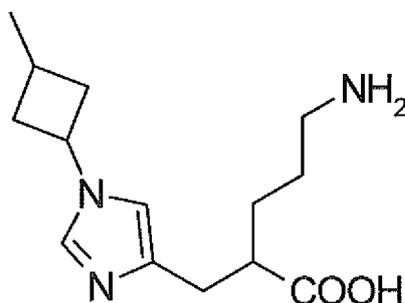


25 Al compuesto (185 mg) obtenido en la Etapa 1 de este Ejemplo, se le añadió ácido clorhídrico 5 N (4 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. Después de un periodo de refrigeración, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El clorhidrato en bruto obtenido se disolvió en metanol, y se añadió a la misma DOWEX 50WX8-200. La resina se lavó con metanol, seguido de elución con agua de amoníaco al 4 %. El eluido se concentró, y el producto en bruto se lavó con acetona para obtener el compuesto del título (51 mg, mezcla diastereomérica, trans:cis=1:1).

30 RMN ¹H (CD₃OD) δ: 0,87 (1,5H, t, J = 7,4 Hz), 0,91 (1,5H, t, J = 7,4 Hz), 1,45-1,73 (6H, m), 1,85-2,06 (1H, m), 2,17-2,29 (1,5H, m), 2,41-2,64 (4H, m), 2,82-2,95 (3H, m), 4,47 (0,5H, tt, J = 9,4, 7,8 Hz), 4,72 (0,5H, tt, J = 8,2, 7,8 Hz), 6,97 (0,5H, s), 7,03 (0,5H, s), 7,53 (0,5H, s), 7,56 (0,5H, s).

HRMS (IEN): m/z calc. para C₁₅H₂₆N₃O₂: 280,2025 [M + H]⁺; encontrado: 280,2015.

[Ejemplo 5] Ácido 5-amino-2-[[1-(3-metilciclobutil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico
[Fórmula 92]



El compuesto del título (2,0 mg, mezcla diastereomérica, trans:cis=1:1) se obtuvo a partir del compuesto (10 mg) obtenido en el Ejemplo de referencia 7 de la misma manera como en el Ejemplo 4.

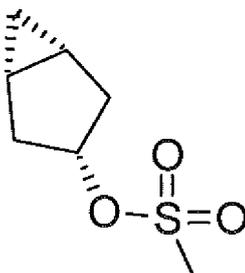
RMN ¹H (CD₃OD) δ: 1,15 (1,5H, d, J = 6,6 Hz), 1,24 (1,5H, d, J = 6,6 Hz), 1,44-1,72 (4H, m), 1,85-1,96 (1H, m), 2,10-2,22 (1,5H, m), 2,41-2,63 (4,5H, m), 2,81-2,95 (3H, m), 4,45 (0,5H, tt, J = 9,4, 7,4 Hz), 4,79 (0,5H, tt, J = 7,8, 7,8 Hz), 6,98 (0,5H, s), 7,02 (0,5H, s), 7,54 (0,5H, s), 7,57 (0,5H, s).

HRMS (IEN): m/z calc. para C₁₄H₂₄N₃O₂: 266,1869 [M + H]⁺; encontrado: 266,1874.

10 [Ejemplo 6] Ácido (2RS)-5-amino-2-({1-[(1R,3s,5S)-biciclo[3.1.0]hexan-3-il]-1H-imidazol-4-il}metil)valérico

[Etapa 1] Metanosulfonato de (1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]hexan-3-ilo

[Fórmula 93]

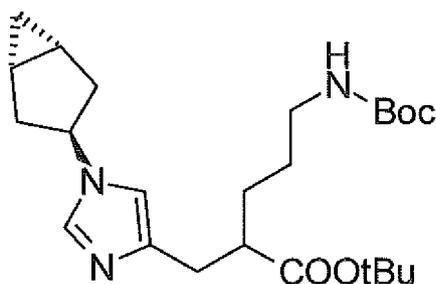


A una solución de {1R,3r,5S}-biciclo[3.1.0]hexan-3-ol (1,00 g) en cloruro de metileno (10 ml), se le añadieron trietilamina (1,70 ml) y cloruro de metanosulfonylo (0,94 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. A la solución de reacción, se le añadió agua y se extrajo materia orgánica con cloruro de metileno. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener un producto en bruto. Este producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo=4/1-2/1) para obtener el compuesto del título (1,34 g).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,44 (1H, m), 0,54 (1H, m), 1,35 (2H, m), 2,10 (2H, m), 2,26 (2H, m), 2,96 (3H, s), 5,19 (1H, m).

[Etapa 2] (2RS)-2-(11-[(1R,3s,5S)-Biciclo[3.1.0]hexan-3-il]-1H-imidazol-4-il}metil)-5-[(terc-butoxicarbonil)amino]valerato de terc-butilo

[Fórmula 94]



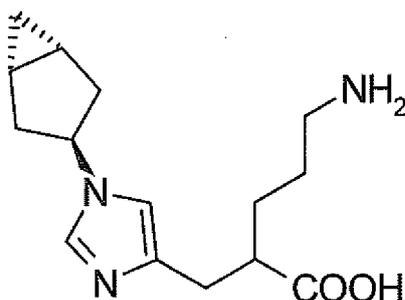
El compuesto (250 mg) obtenido en el Ejemplo de referencia 2 se disolvió en N,N-dimetilformamida (4 ml), y se añadieron al mismo carbonato de cesio (690 mg) y el compuesto (250 mg) obtenido en la Etapa 1 de este Ejemplo. Después de agitar a 110 °C durante 9 horas, a la solución de reacción, se le añadió agua y la materia orgánica se

extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con agua, después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener un producto en bruto. Este producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: cloruro de metileno-cloruro de metileno/metanol=10/1) para obtener el compuesto del título (55 mg).

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,26 (1H, dt, J = 5,7, 3,9 Hz), 0,47 (1H, td, J = 7,8, 5,7 Hz), 1,38 (9H, s), 1,44 (9H, s), 1,35-2,07 (8H, m), 2,26-2,33 (2H, m), 2,58-2,68 (2H, m), 2,83 (1H, m), 3,05-3,15 (2H, m), 4,03 (1H, tt, J = 10,2, 7,4 Hz), 4,75 (1H, a), 6,65 (1H, s), 7,37 (1H, s).

[Etapa 3] Ácido (2RS)-5-amino-2-({1-[(1R,3s,5S)-biciclo[3.1.0]hexan-3-il]-1H-imidazol-4-il}metil)valérico

[Fórmula 95]



10 El compuesto (55 mg) obtenido en la Etapa 2 de este Ejemplo se disolvió en cloruro de metileno (2 ml). A la solución, se le añadió ácido trifluoroacético (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Después, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Se añadió tolueno se añadió al residuo y de nuevo, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El trifluoroacetato en bruto obtenido se disolvió en agua y se

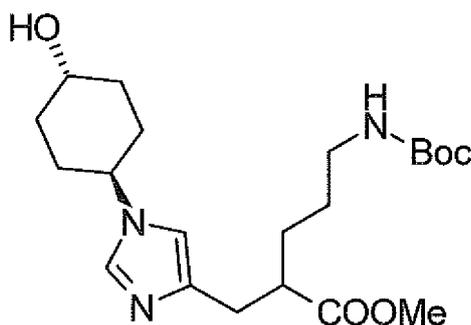
15 añadió al mismo DOWEX 50WX8-200. La resina se lavó con metanol, seguido de elución con agua de amoníaco al 4 %. El eluido se concentró, y el producto en bruto se lavó con acetona para obtener el compuesto del título (30 mg). RMN ¹H (CD₃OD) δ: 0,34 (1H, dt, J = 5,4, 3,9 Hz), 0,45 (1H, td, J = 7,4, 5,4 Hz), 1,38-1,45 (2H, m), 1,46-1,71 (4H, m), 2,03-2,11 (2H, m), 2,23-2,30 (2H, m), 2,44-2,57 (2H, m), 2,82-2,95 (3H, m), 4,21 (1H, tt, J = 10,2, 7,4 Hz), 6,92 (1H, s), 7,50 (1H, s).

20 HRMS (IEN): m/z calc. para C₁₅H₂₃N₃NaO₂: 300,1688 [M + Na]⁺; encontrado: 300,1679.

[Ejemplo 7] Ácido 5-amino-2-{{1-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1H-imidazol-4-il}metil}valérico

[Etapa 1] 5-[(terc-Butoxicarbonil)amino]-2-{{1-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1H-imidazol-4-il}metil}valerato de metilo

[Fórmula 96]



25 El compuesto (185 mg) obtenido en el Ejemplo de referencia 8 y el compuesto (524 mg) obtenido en el Ejemplo de referencia 3 se suspendieron en ciclohexano (6 ml). A la suspensión, se le añadió una solución de piperidina (0,094 ml) y ácido propiónico (0,071 ml) en ciclohexano (2 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 12 horas. Después de un periodo de refrigeración, a la solución de reacción, se le añadió carbonato potásico acuoso y se extrajo materia orgánica con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro sódico, después se

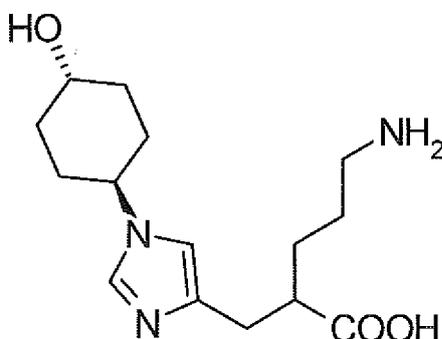
30 secó sobre sulfato sódico anhidro, y se filtró y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El producto en bruto obtenido se disolvió en metanol (6 ml). A la solución, se le añadió un catalizador de paladio al 10 %-carbono (hidratado, 200 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas en una atmósfera de hidrógeno a presión normal. Después de la filtración a través de celite, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto. Este producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: cloruro de metileno-cloruro de metileno/metanol=9/1) para obtener el compuesto del título (326 mg).

35 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,40-1,88 (8H, m), 1,43 (9H, s), 2,08-2,16 (4H, m), 2,70 (1H, dd, J = 14,6, 6,3 Hz), 2,80 (1H, m), 2,89 (1H, dd, J = 14,6, 8,3 Hz), 3,03-3,15 (2H, m), 3,63 (3H, s), 3,72 (1H, m), 3,88 (1H, m), 4,73 (1H, a), 6,67 (1H, s),

7,47 (1H, s).

[Etapa 2] Ácido 5-amino-2-[[1-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico

[Fórmula 97]



5 Al compuesto (246 mg) obtenido en la Etapa 1 de este Ejemplo, se le añadió ácido clorhídrico 5 N (5 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. Después de un periodo de refrigeración, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El clorhidrato en bruto obtenido se disolvió en metanol, y se añadió a la misma DOWEX 50WX8-200. La resina se lavó con agua, seguido de elución con agua de amoniaco al 4 %. El eluido se concentró, y el producto en bruto se lavó con acetona para obtener el compuesto del título (74 mg).

10 RMN ¹H (CD₃OD) δ: 1,39-1,87 (8H, m), 2,01-2,13 (4H, m), 2,53-2,69 (2H, m), 2,84-2,97 (3H, m), 3,64 (1H, m), 4,09 (1H, m), 7,10 (1H, s), 8,01 (1H, s).

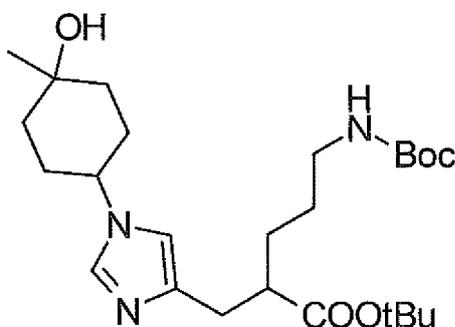
HRMS (IEN): m/z calc. para C₁₅H₂₆N₃O₃: 296,1974 [M + H]⁺; encontrado: 296,1975.

[Ejemplo 8] Ácido 5-amino-2-[[1-(4-hidroxi-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico

[Etapa 1] 5-[(terc-Butoxicarbonil)amino]-2-[[1-(4-hidroxi-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valerato de terc-butilo

15

[Fórmula 98]

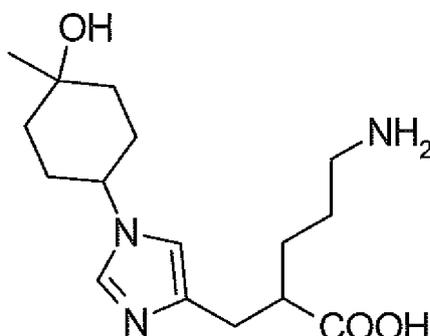


El compuesto (796 mg) obtenido en el Ejemplo de referencia 1 se disolvió en acetonitrilo (6 ml) y se añadió al mismo cloruro de litio (111 mg). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, se añadió al mismo 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,34 ml). Después de agitarse adicionalmente a temperatura ambiente durante 1 hora, se añadió al mismo una solución del compuesto (300 mg) obtenido en el Ejemplo de referencia 9 en acetonitrilo (4 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Después, se añadió agua al residuo y se extrajo materia orgánica con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El producto en bruto obtenido se disolvió en etanol (10 ml). A la solución, se le añadió un catalizador de paladio al 10 %-carbono (hidratado, 150 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 9 horas en una atmósfera de hidrógeno a presión normal. Después de la filtración a través de celite, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto. Este producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo=2/1-1/3) para obtener una mezcla diastereomérica del compuesto del título (431 mg, trans:cis=1:3).

20
25
30 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,29 (2,25H, s), 1,33 (0,75H, s), 1,38 (9H, s), 1,43 (9H, s), 1,47-1,69 (6H, m), 1,75-1,90 (4H, m), 2,05-2,12 (2H, m), 2,61-2,70 (2H, m), 2,80-2,88 (1H, m), 3,04-3,17 (2H, m), 3,81 (0,75H, tt, J = 12,2, 3,9 Hz), 3,93 (0,25H, m), 4,74 (1H, a), 6,70 (0,25H, s), 6,72 (0,75H, s), 7,44 (0,25H, s), 7,45 (0,75H, s).

[Etap 2] Ácido 5-amino-2-[[1-(4-hidroxi-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico

[Fórmula 99]



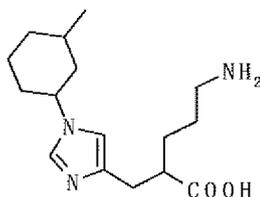
Al compuesto (306 mg) obtenido en la Etapa 1 de este Ejemplo, Se añadió ácido clorhídrico 2 N (5 ml) y la mezcla se agitó a 40 °C durante 3 horas y a 55 °C durante 5 horas. Después de un periodo de refrigeración, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El clorhidrato en bruto obtenido se disolvió en agua y se añadió a la misma DOWEX 50WX8-200. La resina se lavó con agua, seguido de elución con agua de amoniaco al 4 %. El eluido se concentró y el producto en bruto se lavó con acetona para obtener a mezcla diastereomérica del compuesto del título (50 mg, trans:cis=1:3).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,23 (2,25H, s), 1,31 (0,75H, s), 1,47-1,90 (10H, m), 1,97-2,11 (2H, m), 2,46-2,59 (2H, m), 2,83-2,95 (3H, m), 3,97 (0,75H, tt, J = 12,2, 3,9 Hz), 4,04 (0,25H, m), 6,97 (0,25H, s), 6,99 (0,75H, s), 7,63 (0,25H, s), 7,64 (0,75H, s).

HRMS (IEN): m/z calc. para C₁₆H₂₈N₃O₃: 310,2131 [M + H]⁺; encontrado: 310,2123.

[Ejemplo 9] Ácido 5-amino-2-[[1-(3-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico

[Fórmula 100]



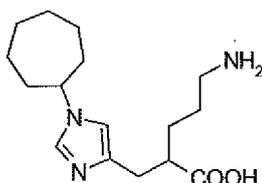
El compuesto del título (10 mg) se obtuvo de la misma manera como en el Ejemplo 6 usando 3-metilciclohexanol (1,84 g) en lugar de (1R,3R,5S)-biciclo[3.1.0]hexan-3-ol.

RMN ¹H (CD₃OD) δ: 1,05 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,32-1,40 (1H, m), 1,47-1,55 (1H, m), 1,55-1,76 (7H, m), 1,78-1,87 (1H, m), 1,90-2,05 (3H, m), 2,46-2,58 (2H, m), 2,84-2,95 (3H, m), 4,24 (1H, m), 6,96 (1H, s), 7,57 (1H, s).

HRMS (IEN): m/z calc. para C₁₆H₂₈N₃O₂: 294,21815 [M + H]⁺; encontrado: 294,21898.

[Ejemplo 10] Ácido 5-amino-2-[[1-(cicloheptil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico

[Fórmula 101]



El compuesto del título (30 mg) se obtuvo de la misma manera como en las Etapas 1 y 3 del Ejemplo 1 usando bromocicloheptano (890 mg) en lugar de 3-bromociclohexeno.

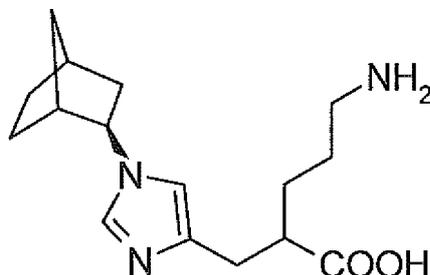
RMN ¹H (CD₃OD) δ: 1,46-1,74 (10H, m), 1,74-1,88 (2H, m), 1,85-1,94 (2H, m), 1,99-2,08 (2H, m), 2,45-2,58 (2H, m), 2,82-2,95 (3H, m), 4,16 (1H, m), 6,93 (1H, s), 7,57 (1H, s).

HRMS (IEN): m/z calc. para C₁₆H₂₈N₃O₂: 294,21815 [M + H]⁺; encontrado: 294,21863.

30

[Ejemplo 11] Ácido 5-amino-2-({1-[exo-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-1H-imidazol-4-il}metil)valérico

[Fórmula 102]



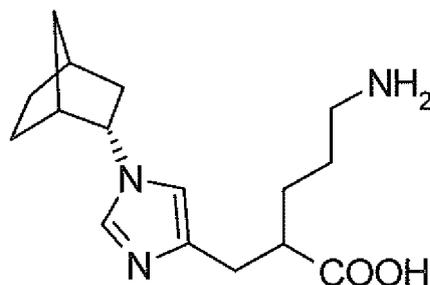
El compuesto del título (0,19 g) se obtuvo a partir del compuesto (0,21 g) obtenido en el Ejemplo de referencia 10 de la misma manera como en el Ejemplo 3.

RMN ¹H (CD₃OD) δ: 1,21-1,37 (3H, m), 1,46-1,71 (7H, m), 1,77-1,84 (1H, m), 1,90-1,97 (1H, m), 2,38-2,45 (2H, m), 2,45-2,57 (2H, m), 2,83-2,95 (3H, m), 4,04-4,10 (1H, m), 6,93 (1H, s), 7,56 (1H, s).

HRMS (IEN): m/z calc. para C₁₆H₂₆N₃O₂: 292,20250 [M + H]⁺; encontrado: 292,20319.

[Ejemplo 12] Ácido 5-amino-2-({1-[endo-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-1H-imidazol-4-il}metil)valérico

[Fórmula 103]



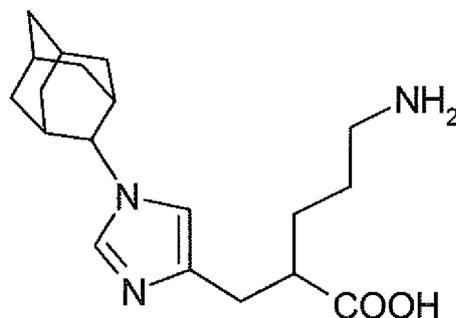
El compuesto del título (0,07 g) se obtuvo a partir del compuesto (0,17 g) obtenido en el Ejemplo de referencia 11 de la misma manera como en el Ejemplo 3.

RMN ¹H (CD₃OD) δ: 1,15-1,23 (1H, m), 1,33-1,43 (2H, m), 1,44-1,55 (2H, m), 1,55-1,71 (6H, m), 2,10-2,18 (1H, m), 2,33-2,37 (1H, m), 2,46-2,59 (3H, m), 2,83-2,95 (3H, m), 4,43-4,50 (1H, m), 6,93 (1H, s), 7,57 (1H, s).

HRMS (IEN): m/z calc. para C₁₆H₂₆N₃O₂: 292,20250 [M + H]⁺; encontrado: 292,20252.

[Ejemplo 13] Ácido 2-[(1-adamantan-2-il-1H-imidazol-4-il)metil]-5-aminovalérico

[Fórmula 104]



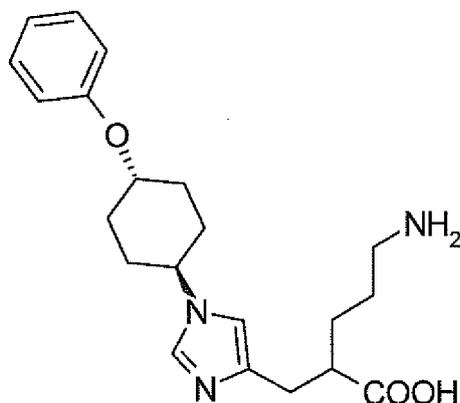
El compuesto del título (0,04 g) se obtuvo a partir del compuesto (0,15 g) obtenido en el Ejemplo de referencia 12 de la misma manera como en el Ejemplo 3.

RMN ¹H (CD₃OD) δ: 1,48-1,57 (1H, m), 1,58-1,72 (5H, m), 1,77-1,86 (5H, m), 1,92-1,99 (3H, m), 2,01-2,07 (2H, m), 2,48-2,61 (4H, m), 2,85-2,95 (3H, m), 4,17 (1H, s), 7,03 (1H, s), 7,65 (1H, s).

HRMS (IEN): m/z calc. para C₁₉H₃₀N₃O₂: 332,23380 [M + H]⁺; encontrado: 332,23325.

[Ejemplo 14] Ácido 5-amino-2-[[1-(trans-4-fenoxiciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico

[Fórmula 105]



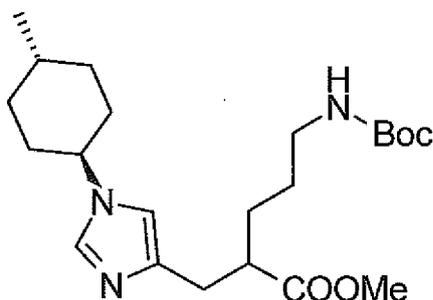
5 El compuesto del título (7 mg) se obtuvo a partir del compuesto (0,07 g) obtenido en el Ejemplo de referencia 13 de la misma manera como en el Ejemplo 3.

RMN ¹H (CD₃OD) δ: 1,47-1,73 (6H, m), 1,84-1,95 (2H, m), 2,08-2,16 (2H, m), 2,21-2,28 (2H, m), 2,46-2,59 (2H, m), 2,84-2,95 (3H, m), 4,09 (1H, m), 4,36 (1H, m), 6,88-6,95 (3H, m), 6,97 (1H, s), 7,23-7,28 (2H, m), 7,59 (1H, s).
HRMS (IEN): m/z calc. para C₂₁H₃₀N₃O₃: 372,22872 [M + H]⁺; encontrado: 372,22850.

10 [Ejemplo 15] Ácido (2R)-5-amino-2-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico y ácido (2S)-5-amino-2-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico

[Etapa 1] 5-[(terc-Butoxicarbonil)amino]-2-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valerato de metilo

[Fórmula 106]

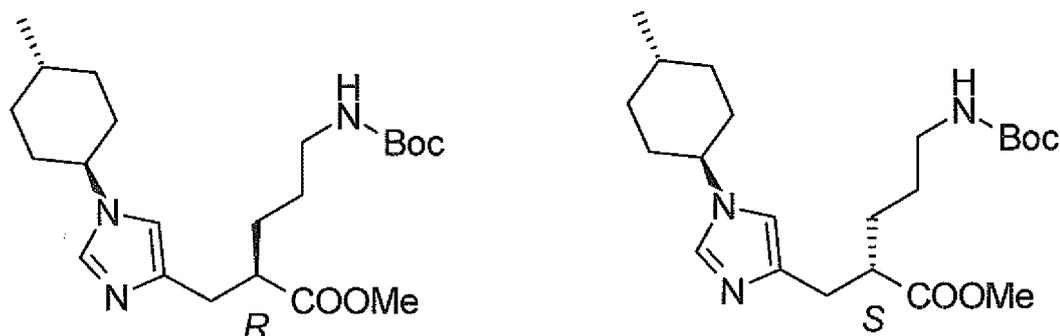


15 El compuesto (300 mg) obtenido en el Ejemplo de referencia 4 y el compuesto (860 mg) obtenido en el Ejemplo de referencia 3 se suspendieron en ciclohexano (10 ml). A la suspensión, se le añadió una solución de piperidina (0,154 ml) y ácido propiónico (0,116 ml) en ciclohexano (10 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 48 horas. Después de un periodo de refrigeración, a la solución de reacción, se le añadió carbonato potásico acuoso y se extrajo materia orgánica con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro sódico, después se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se filtró y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida.
20 El producto en bruto obtenido se disolvió en etanol (12 ml). A la solución, se añadió un catalizador de paladio al 10 %-carbono (hidratado, 250 mg), y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno a presión normal a temperatura ambiente durante 4 horas y a 60 °C durante 2,5 horas. Después de la filtración a través de celite, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto. Este producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo=2/1-1/3) para obtener el
25 compuesto del título (562 mg).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,94 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,02-1,15 (2H, m), 1,34-1,69 (7H, m), 1,43 (9H, s), 1,80-1,87 (2H, m), 1,99-2,09 (2H, m), 2,69 (1H, dd, J = 13,7, 6,3 Hz), 2,79 (1H, m), 2,88 (1H, dd, J = 13,7, 7,4 Hz), 3,03-3,13 (2H, m), 3,63 (3H, s), 3,79 (1H, tt, J = 12,1, 3,9 Hz), 4,76 (1H, a), 6,67 (1H, s), 7,47 (1H, s).

30 [Etapa 2] (2R)-5-[(terc-Butoxicarbonil)amino]-2-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valerato de metilo y (2S)-5-[(terc-butoxicarbonil)amino]-2-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valerato de metilo

[Fórmula 107]



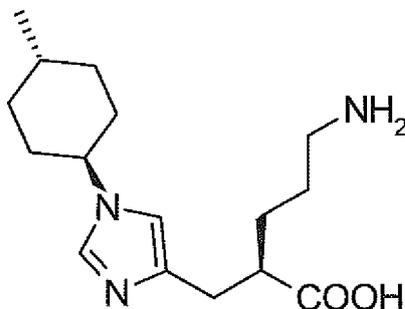
5 El compuesto (40 mg) obtenido en la Etapa 1 de este Ejemplo se disolvió en hexano (1,5 ml) y etanol (0,5 ml) y se resolvió ópticamente por cromatografía líquida de alta resolución usando una columna CHIRALPAK IA semi-prep (2,0 cm x 25,0 cm). Caudal: 15 ml/min, disolvente de elución: hexano/etanol=75/25, longitud de onda de detección: 220 nm.

10 El disolvente del eluido que contenía compuesto ópticamente activo se retiró por destilación a presión reducida para obtener respectivamente cada enantiómero (15 mg). Ambos enantiómeros se confirmaron por cromatografía líquida de alta resolución analítica para ser compuestos ópticamente puros. Columna: CHIRALPAK IA (0,46 cmx25,0 cm), caudal: 1 ml/min, disolvente de elución:

hexano/etanol=80/20<v/v>, longitud de onda de detección: 220 nm, tiempo de retención: (2R)-5-[(terc-butoxicarbonil)amino]-2-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valerato de metilo (7,2 minutos), (2S)-5-[(terc-butoxicarbonil)amino]-2-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valerato de metilo (11,2 minutos).

15 [Etapa 3] Ácido (2R)-5-amino-2-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico

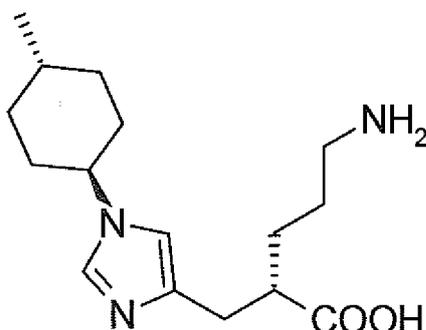
[Fórmula 108]



20 Al (2R)-5-[(terc-butoxicarbonil)amino]-2-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valerato de metilo (15,0 mg) obtenido en la Etapa 2 de este Ejemplo, se le añadió ácido clorhídrico 5 N (2 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas. Después de un periodo de refrigeración, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El clorhidrato en bruto obtenido se disolvió en metanol, y se añadió a la misma DOWEX 50WX8-200. La resina se lavó con agua, seguido de elución con agua de amoniaco al 4 %. El eluido se concentró, y el producto en bruto se lavó con acetona para obtener el compuesto del título (2,2 mg).

[Etapa 4] Ácido (2S)-5-amino-2-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico

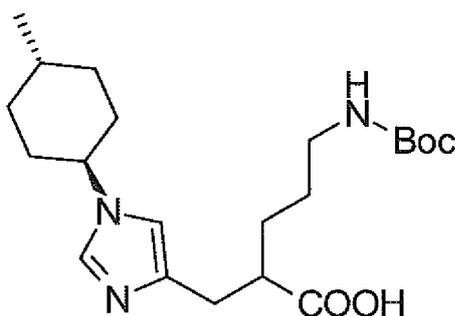
[Fórmula 109]



- 5 Al (2S)-5-[(terc-butoxicarbonil)amino]-2-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valerato de metilo (15,0 mg) obtenido en la Etapa 2 de este Ejemplo, se le añadió ácido clorhídrico 5 N (2 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas. Después de un periodo de refrigeración, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El clorhidrato en bruto obtenido se disolvió en metanol, y se añadió a la misma DOWEX 50WX8-200 (200 mg). La resina se lavó con agua, seguido de elución con agua de amoniaco (4 %, 80 ml). El eluido se concentró, y el producto en bruto se lavó con acetona para obtener el compuesto del título (1,8 mg).
- 10 [Ejemplo 16] Clorhidrato de 5-amino-2-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valerato

[Etapa 1] Ácido 5-[(terc-butoxicarbonil)amino]-2-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico

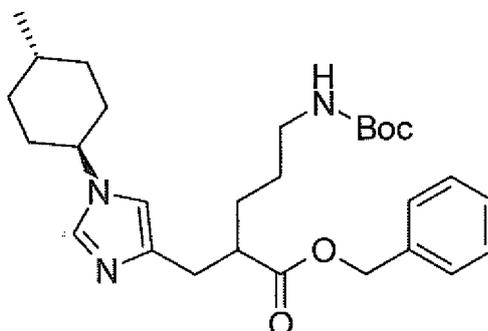
[Fórmula 110]



- 15 El compuesto (7,00 g) obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 15 se disolvió en un disolvente mezcla de tetrahidrofurano (70 ml) y agua (14 ml). A la solución, se le añadió monohidrato de hidróxido de litio (1,26 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche. La solución de reacción se neutralizó mediante la adición de ácido clorhídrico 2 N (8,6 ml) y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Al residuo obtenido, se le añadió cloruro de metileno y la mezcla se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener un producto en bruto del compuesto del título. Este producto en bruto se usó directamente en la siguiente reacción.
- 20 EM (IEN) m/z 394 (M + H)⁺.

[Etapa 2] 5-[(terc-Butoxicarbonil)amino]-2-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valerato de bencilo

[Fórmula 111]



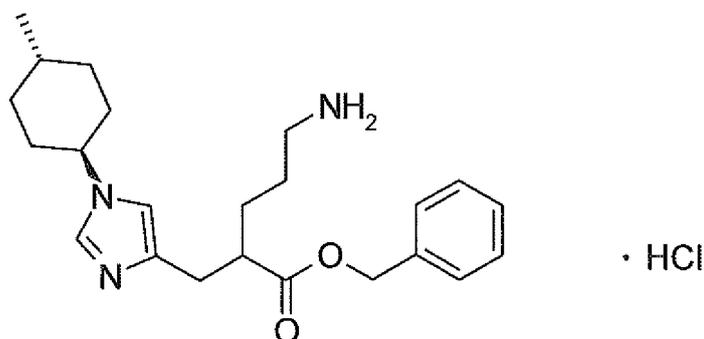
5 El ácido 5-[(terc-butoxicarbonil)amino]-2-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico obtenido en la Etapa 1 de este Ejemplo se disolvió en cloruro de metileno (150 ml). A la solución, se le añadieron cloruro de bencilo (8,85 ml), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (4,95 g) y 4-dimetilaminopiridina (3,15 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 18 horas. Se extrajo materia orgánica con cloruro de metileno y se secó sobre sulfato sódico anhidro y después el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. el producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo=7/3-acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (8,45 g).

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,94 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,01-1,13 (2H, m), 1,38-1,72 (16H, m), 1,79-1,86 (2H, m), 1,97-2,04 (2H, m), 2,71 (1H, dd, J = 14,1, 5,9 Hz), 2,80-2,87 (1H, m), 2,91 (1H, dd, J = 14,1, 7,8 Hz), 3,07 (2H, s a), 3,68-3,76 (1H, m), 4,68 (1H, s a), 5,10 (2H, s), 6,57 (1H, s), 7,29-7,40 (6H, m).

EM (IEN) m/z 484 (M + H)⁺

15 [Etapa 3] Clorhidrato de 5-amino-2-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valerato de bencilo

[Fórmula 112]



20 El 5-[(terc-butoxicarbonil)amino]-2-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valerato de bencilo obtenido en la Etapa 2 de este Ejemplo se disolvió en 1,4-dioxano (40 ml). A la solución, se le añadió gota a gota una solución de ácido clorhídrico 4 N en 1,4-dioxano (40 ml) a temperatura ambiente, y después, la mezcla se agitó durante 24 horas. El disolvente en la solución de reacción se retiró por destilación a presión reducida para obtener un producto en bruto del compuesto del título (8,04 g).

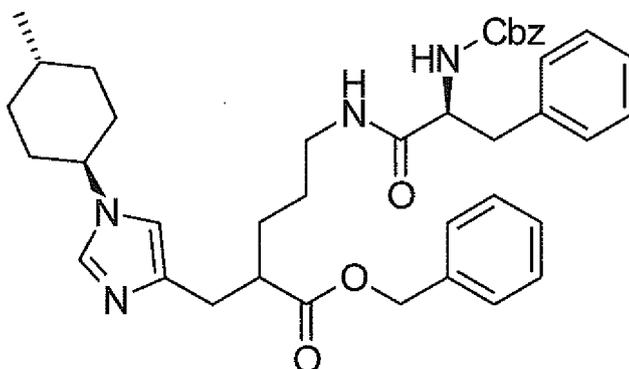
25 ¹H-NMP, (CD₃OD) δ: 0,97 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,11-1,22 (2H, m), 1,43-1,54 (1H, m), 1,62-1,89 (8H, m), 1,99-2,06 (2H, m), 2,88-3,04 (5H, m), 4,10 (1H, tt, J = 12,1, 3,9 Hz), 5,07 (1H, d, J = 12,1 Hz), 5,15 (1H, d, J = 12,1 Hz), 7,28-7,37 (6H, m), 8,82 (1H, d, J = 1,6 Hz).

EM (IEN) m/z 384 (M + H)⁺

[Ejemplo 17] Ácido 2-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]-5-(L-fenilalanilamino)valérico

[Etapa 1] 5-({N-[(Benciloxi)carbonil]-L-fenilalanil}amino)-2-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valerato de bencilo

[Fórmula 113]



5

El compuesto (200 mg) obtenido en el Ejemplo 16 se disolvió en N,N-dimetilformamida (6 ml). A la solución, se le añadieron N-[(benciloxi)carbonil]-L-fenilalanina (197 mg), hidrato de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (DMT-MM, 90 %, 182 mg) y trietilamina (135 μ l) y la mezcla se agitó durante 3 días. A la solución de reacción, se le añadió acetato de etilo y la mezcla se lavó tres veces con una solución al 10 % de cloruro sódico y posteriormente se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. el producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo=1/1-acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (254 mg).

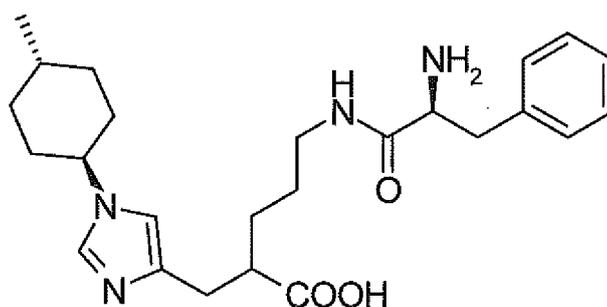
10

15

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0,94 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,07 (2H, c, J = 12,9 Hz), 1,43-1,55 (7H, m), 1,80-1,84 (2H, m), 1,97-1,99 (2H, m), 2,67-2,88 (3H, m), 3,08-3,15 (3H, m), 3,68-3,70 (0,5H, m), 4,40-4,41 (0,5H, m), 5,05-5,10 (4H, m), 5,60-5,63 (1H, m), 6,54-6,56 (2H, m), 7,15-7,21 (4H, m), 7,29-7,52 (7H, m).
EM (IEN) m/z 665 (M + H) $^+$.

[Etapa 2] Ácido 2-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imadazol-9-il]metil]-5-(L-fenilalanilamino)valérico 6,54-6,56

[Fórmula 114]



20

El compuesto obtenido en la Etapa 1 de este Ejemplo se disolvió en etanol (8 ml). A la solución, se le añadió un catalizador de paladio al 10 %-carbono (hidratado, 85 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas en una atmósfera de hidrógeno a presión normal. El disolvente en la solución de reacción se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para obtener el compuesto del título (128 mg).

25

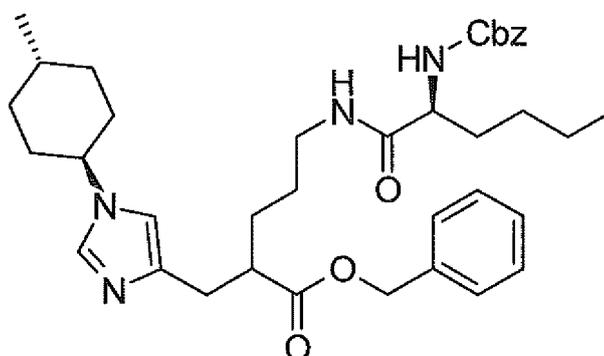
RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0,95 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,07-1,14 (2H, m), 1,41-1,44 (2H, m), 1,59-1,72 (5H, m), 1,84-1,88 (2H, m), 2,07-2,11 (2H, m), 2,71-2,80 (4H, m), 3,23-3,25 (3H, m), 3,62-3,65 (1H, m), 3,82-3,83 (1H, m), 6,75 (1H, s), 7,23-7,30 (5H, m).

HRMS (IEN): m/z calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{N}_4\text{O}_3$: 441,28656 [M + H] $^+$; encontrado: 441,28690.

30

[Ejemplo 18] Ácido 2-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]-5-(L-norleucilamino)valérico
 [Etapa 1] 5-{{N-[(Benciloxi)carbonil]-L-norleucil}amino}-2-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valerato de bencilo

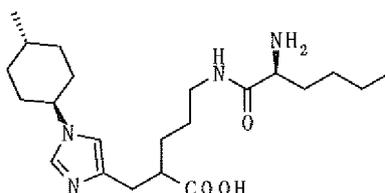
[Fórmula 115]



5 El compuesto del título (244 mg) se obtuvo a partir del compuesto (200 mg) obtenido en el Ejemplo 16 y N-[(benciloxi)carbonil]-L-norleucina (174 mg) de la misma manera como en la Etapa 1 del Ejemplo 17.
 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,83-0,88 (3H, m), 0,94 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,02-1,12 (2H, m), 1,23-1,74 (12H, m), 1,78-1,85 (2H, m), 1,96-2,02 (2H, m), 2,73-2,95 (3H, m), 3,17-3,32 (2H, m), 3,67-3,76 (1H, m), 4,10-4,18 (1H, m), 5,09-5,11 (4H, m), 5,55-5,58 (1H, m), 6,55 (0,5H, s), 6,57 (0,5H, s), 6,84-6,93 (1H, m), 7,36-7,30 (9H, m), 7,51 (1H, s).

[Etapa 2] Ácido 2-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]-5-(L-norleucilamino)valérico

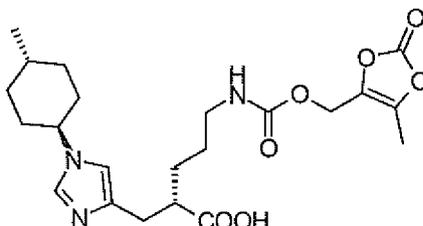
[Fórmula 116]



15 El compuesto del título (124 mg) se obtuvo a partir del compuesto (244 mg) obtenido en la Etapa 1 de este Ejemplo de la misma manera como en la Etapa 2 del Ejemplo 17.
 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,84-0,89 (3H, m), 0,94 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,04-1,14 (2H, m), 1,26-1,68 (13H, m), 1,79-1,87 (2H, m), 2,03-2,10 (2H, m), 2,58-2,69 (2H, m), 2,85 (1H, dd, J = 14,5, 7,4 Hz), 3,11-3,27 (2H, m), 3,45-3,52 (1H, m), 3,77-3,83 (1H, m), 6,72 (1H, s), 7,52 (1H, s), 8,03 (1H, s a).
 HRMS (IEN): m/z calc. para C₂₂H₃₉N₄O₃: 407,30221 [M + H]⁺; encontrado: 407,30257.

20 [Ejemplo 19] Ácido (2S)-2-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]-5-[[[(5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metil]metoxi]carbonil]amino]valérico

[Fórmula 117]



25 El compuesto (200 mg) obtenido en la Etapa 4 del Ejemplo 15 se disolvió en un disolvente mezcla de N,N-dimetilformamida (2 ml) y agua (1 ml). A la solución, se le añadió carbonato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metil-4-nitrofenilo (336 mg) (J. Med. Chem., 1996, Vol. 39, pág. 480) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 4 días. El disolvente en la solución de reacción se retiró por destilación a presión reducida, y después, el residuo se sometió a una cromatografía de capa fina para obtener el compuesto del título (100 mg).
 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,96 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,08-1,18 (2H, m), 1,40-1,51 (2H, m), 1,55-1,78 (5H, m), 1,82-1,90 (2H, m), 2,07-2,15 (2H, m), 2,18 (3H, s), 2,70-2,84 (3H, m), 3,13-3,20 (2H, m), 3,86-3,95 (1H, m), 4,79 (2H, s), 5,18 (1H, s a), 6,78 (1H, s), 7,74 (1H, s).

30

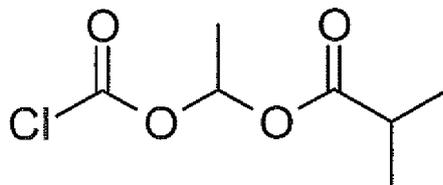
HRMS (IEN): m/z calc. para $C_{22}H_{32}N_3O_7$: 450,22402 $[M + H]^+$; encontrado: 450,22369.

[Ejemplo 20] Ácido (2S)-5-([1-(isobutiriloxi)etoxi]carbonil)amino)-2-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico

[Etapa 1] 2-Metilpropionato de 1-[(clorocarbonil)oxi]etilo

5

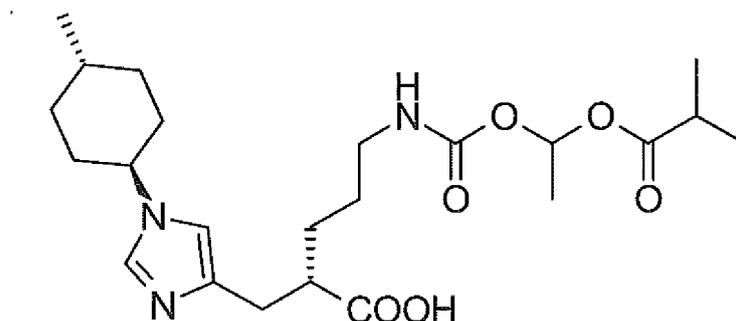
[Fórmula 118]



Se enfrió 2-metilpropionato de 1-[(etilio)carbonil]oxi]etilo (documento WO2005/66122) (412 mg) a $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se añadió a la misma cloruro de sulfurilo (157 μl) y después, la mezcla se agitó durante 45 minutos. El disolvente en la solución de reacción se retiró por destilación a presión reducida para obtener un producto en bruto del compuesto del título.

10 [Etapa 2] Ácido (2S)-5-([1-(isobutiriloxi)etoxi]carbonil)amino)-2-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico

[Fórmula 119]



15 El compuesto (500 mg) obtenido en la Etapa 4 del Ejemplo 15 se disolvió en un disolvente mezcla de N,N-dimetilformamida (6 ml) y agua (2 ml). A la solución, se le añadió una solución del compuesto obtenido en la Etapa 1 de este Ejemplo en cloruro de metileno (1 ml) a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, y la mezcla se agitó durante 3 días. El disolvente en la solución de reacción se retiró por destilación a presión reducida, y se extrajo materia orgánica tres veces con un disolvente mezcla de acetato de etilo-metanol (95:5). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, y después, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener un producto en bruto. Este producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo-cloruro de metileno/metanol=95/5), y el sólido obtenido se lavó adicionalmente con agua para obtener el compuesto del título de interés (97 mg).

20 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0,96 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,07-1,13 (2H, m), 1,16 (6H, d, J = 7,0 Hz), 1,41-1,49 (5H, m), 1,57-1,78 (5H, m), 1,84-1,90 (2H, m), 2,08-2,14 (2H, m), 2,53 (1H, tt, J = 7,0, 7,0 Hz), 2,70-2,85 (3H, m), 3,12-3,20 (2H, m), 3,84-3,92 (1H, m), 4,96 (1H, s a), 6,76-6,80 (2H, m), 7,71 (1H, s).

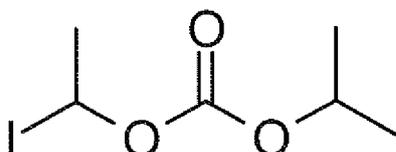
25 HRMS (IEN): m/z calc. para $C_{23}H_{38}N_3O_6$: 452,27606 $[M + \text{Na}]^+$; encontrado: 452,27610.

[Ejemplo 21] (2S)-5-([1-(isobutiriloxi)etoxi]carbonil)amino)-2-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valerato de 1-[(isopropoxicarbonil)oxi]etilo

[Etapa 1] Isopropil carbonato de 1-yodoetilo

30

[Fórmula 120]



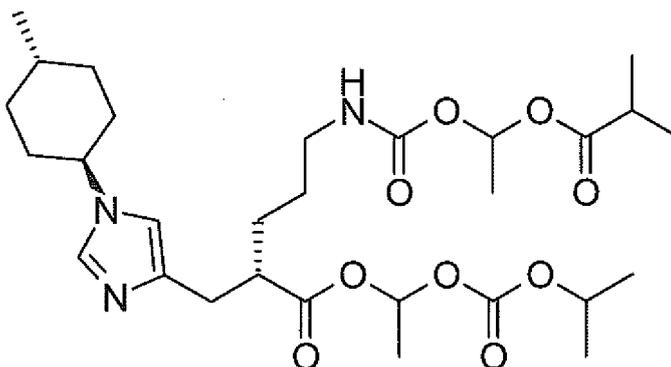
A una solución de isopropil carbonato de 1-cloroetilo (1,00 g) en tolueno (30 ml), se le añadieron yoduro sódico

(2,10 g) y 18-corona-6 (185 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 100 °C durante 5 horas. A la solución de reacción, se le añadió acetato de etilo y la mezcla se lavó con agua y tiosulfato sódico acuoso al 5 % en este orden y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener un producto en bruto del compuesto del título (1,51 g).

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,32 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,34 (3H, d, J = 6,3 Hz), 2,24 (3H, d, J = 5,9 Hz), 4,95 (1H, tt, J = 6,3, 6,3 Hz), 6,76 (1H, c, J = 5,9 Hz).

[Etapa 2] (2S)-5-({[1-(Isobutiriloxi)etoxi]carbonil}amino)-2-{{1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il}metil}valerato de 1-[(isopropoxicarbonil)oxi]etilo

[Fórmula 121]



10

El compuesto (97 mg) obtenido en el Ejemplo 20 se disolvió en un disolvente mezcla de tetrahidrofurano (1 ml) y agua (1 ml). A la solución, se le añadió bicarbonato sódico (18 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. El disolvente en la solución de reacción se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en N,N-dimetilformamida (3 ml) y el compuesto (74 mg) obtenido en la Etapa 1 de este Ejemplo se añadió a la misma a 0 °C. Tres días después, el compuesto (25 mg) obtenido en la Etapa 1 de este Ejemplo y bicarbonato sódico (6 mg) se añadieron a la misma y la mezcla se agitó adicionalmente durante 20 horas. El disolvente en la solución de reacción se retiró por destilación a presión reducida, y después el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo-cloruro de metileno/metanol=90/10). El producto en bruto obtenido se purificó de nuevo por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (43 mg).

15

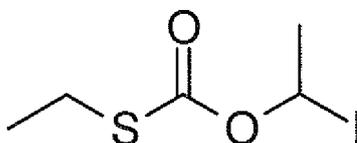
20

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,95 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,05-1,17 (8H, m), 1,30-1,32 (6H, m), 1,42-1,69 (13H, m), 1,82-1,87 (2H, m), 2,05-2,11 (2H, m), 2,49-2,56 (1H, m), 2,68-2,96 (3H, m), 3,10-3,23 (2H, m), 3,76-3,85 (1H, m), 4,85-4,92 (1H, m), 5,23 (0,5H, s a), 5,31 (0,5H, s a), 6,68-6,73 (2H, m), 6,79 (1H, c, J = 5,5 Hz), 7,45 (0,5H, s), 7,46 (0,5H, s).
HRMS (IEN): m/z calc. para C₂₉H₄₀N₃O₉: 582,33905 [M + H]⁺; encontrado: 582,33901.

25

[Ejemplo 22] Ácido (2S)-5-({[1-(2,2-dimetilpropanoiloxi)etoxi]carbonil}amino)-2-{{1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il}metil}valérico [Etapa 1] O-(1-Yodoetil) tiocarbonato de S-etilo

[Fórmula 122]



30

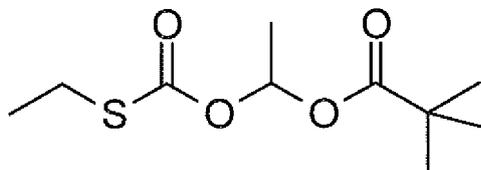
Se disolvió S-etil tiocarbonato de O-(1-cloroetil) (Synthesis, 1986, Vol. 8, pág. 627) (5,0 g) en tolueno (100 ml). A la solución, se le añadieron yoduro sódico (11,6 g) y 18-corona-6 (2,35 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 100 °C durante 4 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió a la misma acetato de etilo y la mezcla se lavó dos veces con un tiosulfato sódico acuoso al 5 %. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, y después el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener un producto en bruto del compuesto del título. Este producto en bruto se usó directamente en la siguiente reacción.

35

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,31 (3H, t, J = 7,4 Hz), 2,18 (3H, d, J = 6,3 Hz), 2,84-2,91 (2H, m), 6,89 (1H, c, J = 6,3 Hz).

[Etapa 2] Pivalato 1-((etiltio)carbonil)oxi)etilo

[Fórmula 123]

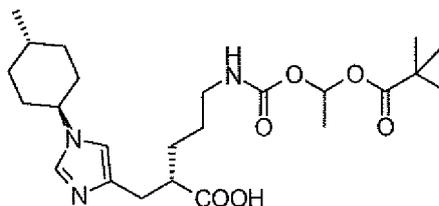


5 Se disolvió ácido pivalico (3,02 g) en un disolvente mezcla de cloruro de metileno (100 ml) y agua (50 ml). A la solución, se le añadieron bisulfato de tetrabutilamonio (10,0 g) y bicarbonato sódico (4,97 g) en este orden en enfriamiento con hielo, y después, la mezcla se agitó durante 30 minutos. Posteriormente, se añadió a la misma una solución del compuesto obtenido en la Etapa 1 de este Ejemplo en cloruro de metileno (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 días. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: hexano-hexano/acetato de etilo=95/5) para obtener el compuesto del título (2,62 g).

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,20 (9H, s), 1,31 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,50 (3H, d, J = 5,5 Hz), 2,84-2,90 (2H, m), 6,92 (1H, c, J = 5,5 Hz).

15 [Etapa 3] Ácido (2S)-5-(((1-(2,2-dimetilpropanoiloxi)etoxi)carbonil)amino)-2-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico

[Fórmula 124]



20 El compuesto del título (267 mg) se obtuvo a partir del compuesto obtenido en la Etapa 2 de este Ejemplo y el compuesto (500 mg) obtenido en la Etapa 4 del Ejemplo 15 de la misma manera como en las Etapas 1 y 2 del Ejemplo 20.

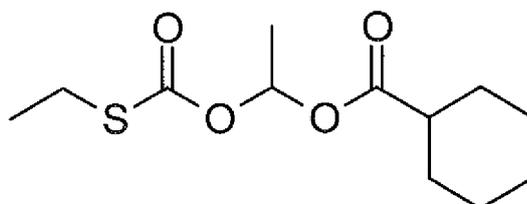
RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,95 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,11-1,19 (11H, m), 1,43-1,76 (10H, m), 1,85-1,92 (2H, m), 2,13-2,19 (2H, m), 2,83-2,94 (2H, m), 2,99-3,08 (1H, m), 3,11-3,21 (2H, m), 4,09-4,17 (1H, m), 5,38 (1H, s a), 6,75 (1H, c, J = 5,4 Hz), 7,07 (1H, s), 8,79 (1H, s).

HRMS (IEN): m/z calc. para C₂₄H₄₀N₃O₆: 466,29171 [M + H]⁺; encontrado: 466,29083.

25 [Ejemplo 23] Ácido (2S)-5-(((1-(ciclohexilcarbonil)oxi)etoxi)carbonil)amino)-2-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico

[Etapa 1] Ciclohexanocarboxilato de 1-((etiltio)carbonil)oxi)etilo

[Fórmula 125]

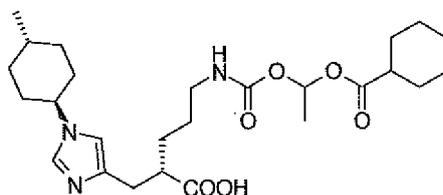


30 El compuesto del título (1,62 g) se obtuvo a partir de S-etil tiocarbonato de O-(1-cloroetilo) (4,0 g) y ácido ciclohexanocarboxílico (3,04 g) de la misma manera como en las Etapas 1 y 2 del Ejemplo 22.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,20-1,28 (3H, m), 1,31 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,39-1,48 (2H, m), 1,49 (3H, d, J = 5,5 Hz), 1,60-1,66 (1H, m), 1,73-1,77 (2H, m), 1,86-1,93 (2H, m), 2,37-2,27 (1H, m), 2,92-2,82 (2H, m), 6,94 (1H, c, J = 5,5 Hz).

[Etapa 2] Ácido (2S)-5-[[{1-[(ciclohexilcarbonyl)oxi]etoxi]carbonyl]amino]-2-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico

[Fórmula 126]



5 El compuesto del título (318 mg) se obtuvo a partir del compuesto obtenido en la Etapa 1 de este Ejemplo y el compuesto (400 mg) obtenido en la Etapa 4 del Ejemplo 15 de la misma manera como en las Etapas 1 y 2 del Ejemplo 20.

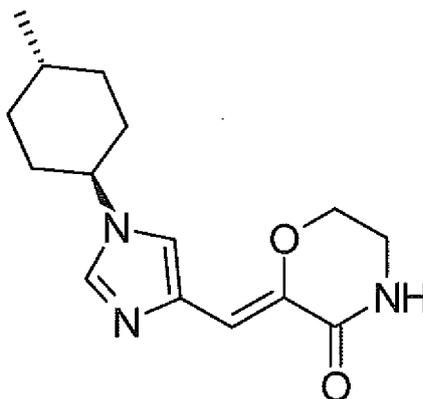
10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,96 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,07-1,31 (5H, m), 1,39-1,47 (7H, m), 1,57-1,78 (8H, m), 1,84-1,92 (4H, m), 2,07-2,14 (2H, m), 2,28 (1H, tt, J = 11,2, 3,6 Hz), 2,68-2,84 (3H, m), 3,12-3,21 (2H, m), 3,86 (1H, tt, J = 12,1, 3,7 Hz), 4,95 (1H, s a), 6,76 (1H, s), 6,78 (1H, c, J = 5,7 Hz), 7,63 (1H, s)

HRMS (IEN): m/z calc. para C₂₆H₄₂N₃O₆: 492,30736 [M + H]⁺; encontrado: 492,30677.

[Ejemplo 24] Ácido 2-(2-aminoetoxi)-3-[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]propiónico

[Etapa 1] (2Z)-2-[[1-(trans-4-Metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metileno]morfolin-3-ona

[Fórmula 127]

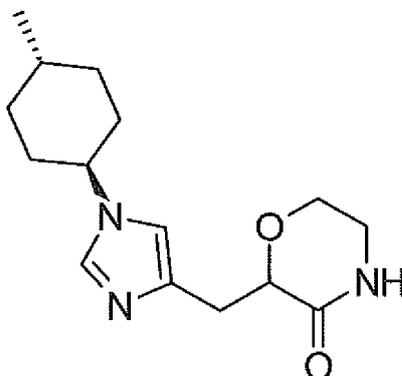


15 A una solución de 3-oxomorfolina-4-carboxilato de terc-butilo (859 mg) en tetrahidrofurano (8 ml), se le añadió una solución de bis(trimetilsilil)amida de litio en hexano (1,02 M, 3,00 ml) a -78 °C y la mezcla se agitó a -78 °C durante 30 minutos. A esta solución de reacción, se le añadió una solución del compuesto (400 mg) obtenido en el Ejemplo de referencia 4 en tetrahidrofurano (5 ml) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 hora, después lentamente calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 14 horas. A la solución de reacción, se le añadió cloruro de amonio acuoso saturado y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener un producto en bruto. Este producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: cloruro de metileno-cloruro de metileno/metanol=10/1) para obtener el compuesto del título (330 mg).

25 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,92 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,08 (2H, m), 1,43 (1H, m), 1,67 (2H, m), 1,84 (2H, m), 2,09 (2H, m), 3,58 (2H, m), 3,85 (1H, tt, J = 12,1, 3,9 Hz), 4,24 (2H, m), 6,10 (1H, a), 6,93 (1H, s), 7,35 (1H, s), 7,58 (1H, s).

[Etapa 2] 2-[[1-(trans-4-Metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]morfolin-3-ona

[Fórmula 128]

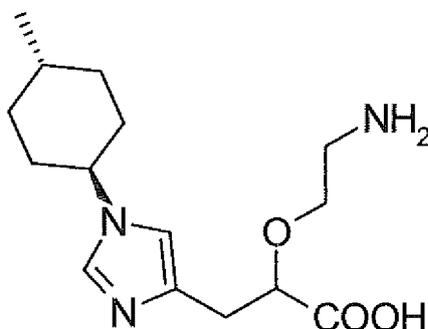


Se suspendió un catalizador de paladio al 10 %-carbono (hidratado, 300 mg) en una solución del compuesto (330 mg) obtenido en la Etapa 1 de este Ejemplo en etanol (8 ml). La suspensión se agitó en una atmósfera de hidrógeno a presión normal a temperatura ambiente durante 1 hora y a 45 °C durante 1 hora. La solución de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró. el producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: cloruro de metileno/metanol=20/1-10/1) para obtener el compuesto del título (325 mg).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,94 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,09 (2H, m), 1,44 (1H, m), 1,65 (2H, m), 1,84 (2H, m), 2,09 (2H, m), 3,02 (1H, dd, J = 15,2, 9,0 Hz), 3,25-3,32 (2H, m), 3,54 (1H, m), 3,75 (1H, m), 3,80 (1H, tt, J = 12,1, 3,9 Hz), 4,03 (1H, m), 4,47 (1H, dd, J = 9,0, 3,1 Hz), 6,31 (1H, a), 6,80 (1H, s), 7,45 (1H, s).

[Etapa 3] Ácido 2-(2-aminoetoxi)-3-[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]propiónico

[Fórmula 129]

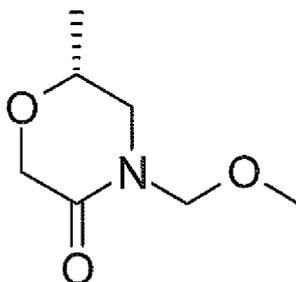


Al compuesto (300 mg) obtenido en la Etapa 2 de este Ejemplo, se le añadió ácido clorhídrico concentrado (7 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 8 horas. Después, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El clorhidrato en bruto obtenido se disolvió en metanol, y se añadió a la misma DOWEX 50WX8-200. La resina se lavó con agua, seguido de elución con agua de amoníaco al 4 %. El eluido se concentró para obtener el compuesto del título (154 mg).

RMN ¹H (CD₃OD) δ: 0,95 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,15 (2H, m), 1,47 (1H, m), 1,72 (2H, m), 1,84 (2H, m), 2,04 (2H, m), 2,83-3,07 (4H, m), 3,58-3,68 (2H, m), 3,90-4,01 (2H, m), 6,98 (1H, s), 7,58 (1H, s).

HRMS (IEN): m/z calc. para C₁₅H₂₆N₃O₃: 296,1974 [M + H]⁺; encontrado: 296,1962.

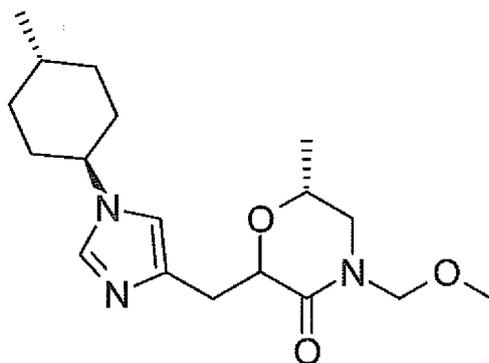
[Fórmula 130]



5 A hidruro sódico (63 %, 4,4 g, 116 mmol) suspendido en tetrahidrofurano (100 ml), se le añadió gota a gota una solución de (6R)-6-metilmorfolin-3-ona (EP350002) (12,1 g) en tetrahidrofurano (50 ml) durante 30 minutos en enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos y después se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 30 minutos. Una solución de clorometil metil éter (10 ml) en tetrahidrofurano (50 ml) se añadió gota a gota a la misma durante 30 minutos en enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó durante 30 minutos en enfriamiento con hielo y después se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió a la misma una cantidad apropiada de agua para la separación, seguido de varias extracciones con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: hexano-hexano/acetato de etilo=40/60) para obtener el compuesto del título (7,86 g).
 10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,30 (3H, d, J = 5,9 Hz), 3,22-3,34 (5H, m), 3,86-3,95 (1H, m), 4,19 (1H, d, J = 16,8 Hz), 4,31 (1H, d, J = 16,8 Hz), 4,75 (1H, d, J = 9,8 Hz), 4,88 (1H, d, J = 9,8 Hz).

15 [Etapa 2] (6R)-4-(Metoximetil)-6-metil-2-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]morfolin-3-ona

[Fórmula 131]



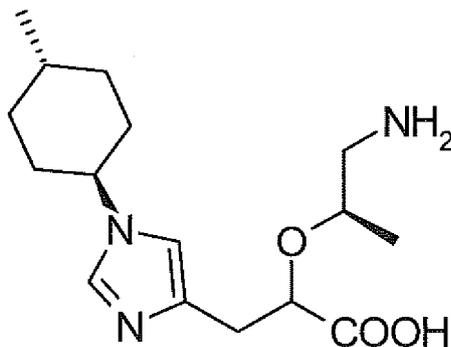
20 Se disolvió diisopropilamina (1,05 ml) en tetrahidrofurano (10 ml). A la solución, se le añadió una solución de n-butililitio en hexano (1,57 M, 4,50 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 15 minutos y a temperatura ambiente durante 5 minutos. La solución de reacción se enfrió a -78 °C. Después, se añadió a la misma una solución del compuesto (1,16 g) obtenido en la Etapa 1 de este Ejemplo en tetrahidrofurano (5 ml) y la mezcla se agitó a -78 °C durante 1,5 horas. Después, se añadió a la misma una solución del compuesto (1,00 g) obtenido en el Ejemplo de referencia 4 en tetrahidrofurano (5 ml)-78 °C. Después de agitar a -78 °C durante 30 minutos, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 14 horas. A la solución de reacción, se le añadió cloruro de amonio acuoso saturado y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: cloruro de metileno/metanol=10/1). El producto en bruto obtenido se disolvió en cloruro de metileno (10 ml). A la solución, se le añadieron trietilamina (1,45 ml) y cloruro de metanosulfonilo (0,40 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la solución de reacción, se le añadió cloruro de amonio acuoso saturado y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). A la solución, se le añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,90 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la solución de reacción, se le añadió cloruro de amonio acuoso saturado y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo se disolvió en etanol (10 ml), y un catalizador de paladio al 10 %-carbono (hidratado, 300 mg) se suspendió en la solución. La suspensión se agitó a 50 °C durante 6 horas en una atmósfera de hidrógeno a presión normal. La solución de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró. el producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: cloruro de metileno-cloruro de

metileno/metanol=10/1) para obtener el compuesto del título (945 mg).

RMN ¹H (CD₃OD) δ: 0,95 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,15 (2H, m), 1,23 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,48 (1H, m), 1,71 (2H, m), 1,84 (2H, m), 2,03 (2H, m), 2,97 (1H, dd, J = 15,2, 7,0 Hz), 3,14 (1H, m), 3,18 (3H, s), 3,23-3,38 (2H, m), 3,91-3,99 (2H, m), 4,43 (1H, dd, J = 7,4, 3,5 Hz), 4,69 (1H, d, J = 10,2 Hz), 4,79 (1H, d, J = 10,2 Hz), 6,96 (1H, s), 7,58 (1H, s).

5 [Etap 3] Ácido 2-[(1R)-2-amino-1-metiletoxi]-3-[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]propiónico

[Fórmula 132]



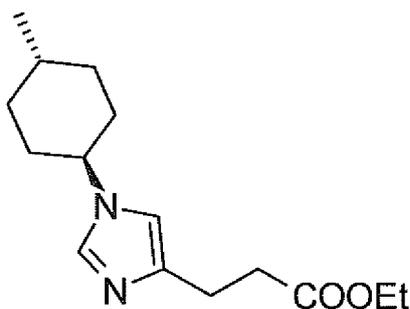
Al compuesto (100 mg) obtenido en la Etapa 2 de este Ejemplo, se le añadió ácido clorhídrico concentrado (4 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 20 horas. Después, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El clorhidrato en bruto obtenido se disolvió en agua y se añadió a la misma DOWEX 50WX8-200. La resina se lavó con agua, seguido de elución con agua de amoníaco al 4 %. El eluido se concentró para obtener el compuesto del título (35 mg).

RMN ¹H (CD₃OD) δ: 0,93 (3H, d, J = 6,3 Hz), 0,95 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,16 (2H, m), 1,48 (1H, m), 1,73 (2H, m), 1,84 (2H, m), 2,03 (2H, m), 2,75 (1H, m), 2,77 (1H, dd, J = 14,6, 9,8 Hz), 2,95 (1H, m), 3,08 (1H, dd, J = 14,6, 3,4 Hz), 3,55 (1H, m), 3,96 (1H, tt, J = 12,2, 3,9 Hz), 4,02 (1H, dd, J = 9,8, 3,4 Hz), 6,98 (1H, s), 7,59 (1H, s).

HRMS (IEN): m/z calc. para C₁₆H₂₈N₃O₃: 310,2131 [M + H]⁺; encontrado: 310,2131.

[Ejemplo 26] Ácido 2-[(3S)-3-aminopirrolidin-1-il]-3-[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]propiónico [Etap 1] 3-[1-(trans-4-Metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]propionato de metilo

[Fórmula 133]

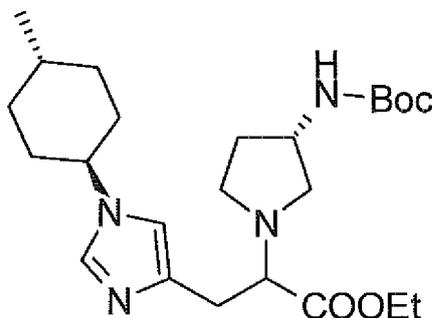


Se disolvió dietilfosonoacetato de etilo (1,89 g) en tetrahidrofurano (15 ml) y se añadió a la misma hidruro sódico (63 %, 321 mg) a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 1 hora, se añadió a la misma una solución del compuesto (1,20 g) obtenido en el Ejemplo de referencia 4 en tetrahidrofurano (6 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. A la solución de reacción, se le añadió cloruro de amonio acuoso saturado y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, después se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se filtró y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El producto en bruto obtenido se disolvió en etanol (20 ml). A la solución, se le añadió un catalizador de paladio al 10 %-carbono (hidratado, 500 mg) y la mezcla se agitó a 55 °C durante 5 horas en una atmósfera de hidrógeno a presión normal. Después de la filtración a través de celite, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto. Este producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice NH (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo=2/1-1/2) para obtener el compuesto del título (1,06 mg).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,94 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,03-1,15 (2H, m), 1,23 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,45 (1H, m), 1,57-1,69 (2H, m), 1,80-1,88 (2H, m), 2,03-2,10 (2H, m), 2,66 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,88 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,79 (1H, tt, J = 12,1, 3,9 Hz), 4,13 (2H, c, J = 7,0 Hz), 6,70 (1H, s), 7,42 (1H, s).

[Etapa 2] 2-[(3S)-3-[(terc-Butoxicarbonil)amino]pirrolidin-1-il]-3-[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]propionato de etilo

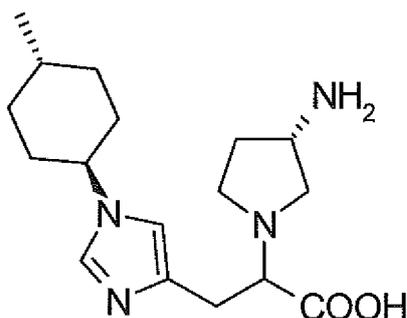
[Fórmula 134]



- 5 A una solución del compuesto (400 mg) obtenido en la Etapa 1 de este Ejemplo en tetrahidrofurano (5 ml), se le añadió una solución de bis(trimetilsilil)amida de litio en hexano (1,02 M, 2,00 ml) a -78 °C y la mezcla se agitó a -78 °C durante 1 hora. Se añadió a la misma clorotrimetilsilano (0,27 ml) a -78 °C y la mezcla se agitó a -78 °C durante 30 minutos. Después, una suspensión de N-bromosuccinimida (380 mg) en tetrahidrofurano (6 ml) se añadió lentamente, gota a gota a la misma a -78 °C. Después de agitar a -78 °C durante 1 hora, se confirmó el consumo del reactante, y después, se añadió a la misma una solución de (3S)-pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (563 mg) en tetrahidrofurano (3 ml) a -78 °C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas, y después se añadió a la misma diisopropiletilamina (0,79 ml). Después de agitar a 50 °C durante 12 horas, a la solución de reacción, se le añadió cloruro de amonio acuoso saturado y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener un producto en bruto. Este producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo=2/1-acetato de etilo-cloruro de metileno/metanol=10/1) para obtener el compuesto del título (269 mg).
- 10
- 15
- 20 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,95 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,05-1,14 (2H, m), 1,18 (1,5H, t, J = 7,3 Hz), 1,18 (1,5H, t, J = 7,3 Hz), 1,39-1,70 (13H, m), 1,81-1,88 (2H, m), 2,03-2,09 (2H, m), 2,11-2,21 (1H, m), 2,57-2,76 (2H, m), 2,85-3,05 (4H, m), 3,59-3,65 (1H, m), 3,79 (1H, tt, J = 12,2, 3,9 Hz), 4,06-4,22 (3H, m), 5,01 (0,5H, a), 5,18 (0,5H, a), 6,71 (1H, s), 7,43 (1H, s).

[Etapa 3] Ácido 2-[(3S)-3-aminopirrolidin-1-il]-3-[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]propiónico

[Fórmula 135]

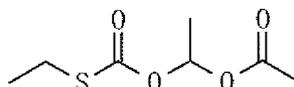


- 25 Al compuesto (160 mg) obtenido en la Etapa 2 de este Ejemplo, se le añadió ácido clorhídrico concentrado (5 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 10 horas. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Después, el clorhidrato en bruto obtenido se disolvió en metanol, y se añadió a la misma DOWEX 50WX8-200. La resina se lavó con metanol, seguido de elución con agua de amoníaco al 4 %. El eluido se concentró para obtener el compuesto del título (111 mg).
- 30 RMN ¹H (CD₃OD) δ: 0,99 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,12-1,25 (2H, m), 1,51 (1H, m), 1,69-1,92 (5H, m), 2,03-2,13 (2H, m), 2,25 (1H, m), 2,65-2,74 (1H, m), 2,83-2,90 (1H, m), 2,91-3,14 (3H, m), 3,19 (0,5H, m), 3,27 (0,5H, m), 3,33-3,38 (1H, m), 3,74 (1H, m), 4,00 (1H, tt, J = 12,1, 3,9 Hz), 7,08 (1H, s), 7,70 (0,5H, s), 7,72 (0,5H, s).
HRMS (IEN): m/z calc. para C₁₇H₂₉N₄O₂: 321,2291 [M + H]⁺; encontrado: 321,2283.

[Ejemplo 27] Ácido (2S)-5-[[[(1-acetoxietoxi)carbonil]amino]-2-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil] valérico

[Etapa 1] 1-[[[Etilitio)carbonil]oxi]acetato de etilo

[Fórmula 136]



5

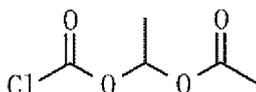
Se disolvió ácido acético (1,69 ml) en un disolvente mezcla de cloruro de metileno (100 ml) y agua (50 ml). A la solución, se le añadieron bisulfato de tetrabutil amonio (10,0 g) y bicarbonato sódico (4,97 g) en este orden en enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 1 hora. Posteriormente, se añadió a la misma el compuesto obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 22 y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: hexano-hexano/acetato de etilo=95/5) para obtener el compuesto del título (1,67 g).

10

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,32 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,51 (3H, d, J = 5,9 Hz), 2,09 (3H, s), 2,81-2,95 (2H, m), 6,94 (1H, c, J = 5,9 Hz).

15 [Etapa 2] 1-[(Clorocarbonil)oxi]acetato de etilo

[Fórmula 137]

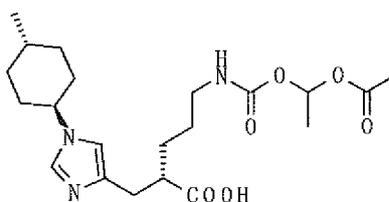


20

El compuesto (394 mg) obtenido en la Etapa 1 de este Ejemplo se enfrió a -30 °C. Se añadió a la misma cloruro de sulfurilo (175 μl) y después, la mezcla se agitó durante 30 minutos. El disolvente en la solución de reacción se retiró por destilación a presión reducida para obtener un producto en bruto del compuesto del título.

[Etapa 3] (Ácido 2S)-5-[[[(1-acetoxietoxi)carbonil]amino]-2-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico

[Fórmula 138]



25

El compuesto (400 mg) obtenido en la Etapa 4 del Ejemplo 15 se disolvió en un disolvente mezcla de acetonitrilo (12 ml) y agua (3 ml). A la solución, se le añadió una solución del compuesto obtenido en la Etapa 2 de este Ejemplo en cloruro de metileno (1 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 2,5 horas. El disolvente en la solución de reacción se retiró por destilación a presión reducida para obtener un producto en bruto. Este producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo-cloruro de metileno/metanol=90/10). El sólido obtenido se disolvió en un disolvente mezcla de acetato de etilo-acetona. La materia insoluble se retiró por filtración y el disolvente en el filtrado se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por HPLC de fase inversa para obtener el compuesto del título (185 mg).

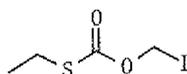
30

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,96 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,09-1,21 (2H, m), 1,45 (3H, d, J = 5,5 Hz), 1,52-1,75 (6H, m), 1,86-1,93 (2H, m), 2,06 (3H, s), 2,13-2,19 (2H, m), 2,82-2,91 (2H, m), 2,97-3,05 (1H, m), 3,15-3,21 (2H, m), 4,03-4,11 (1H, m), 5,31 (1H, s a), 6,77-6,81 (1H, m), 6,99 (1H, s), 8,97 (1H, s).

35 [Ejemplo 28] Ácido (2S)-2-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]-5-[[[(2-metilpropanoil)oxi]metoxi]carbonil]amino]valérico

[Etapa 1] O-(yodometil) tiocarbonato de S-etilo

[Fórmula 139]



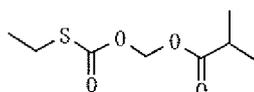
A una solución de S-etil tiocarbonato de O-(clorometilo) (10 g) en tolueno (100 ml), se le añadieron yoduro sódico (29,1 g) y 18-corona-6 (5,1 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. Dado que todavía permanecían materiales de partida, se añadieron adicionalmente a la misma yoduro sódico (29,1 g) y 18-corona-6 (5,1 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas y después a 100 °C durante 5 horas. Se

añadió a la misma acetato de etilo (100 ml) y la capa orgánica se separó lavándose con tiosulfato sódico acuoso al 20 %. Se añadió acetato de etilo (50 ml) a la capa acuosa para la reextracción. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo se secó para obtener el compuesto del título (12,1 g).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,34 (3H, t, J = 7,4 Hz), 2,93 (2H, c, J = 7,4 Hz), 5,99 (2H, s).

10 [Etapa 2] 2-Metilpropanoato de [(etilulfanil)carbonil]oxi]metilo

[Fórmula 140]



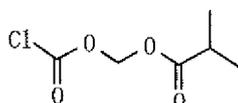
Al ácido isobutírico (2,9 ml) disuelto en un disolvente mezcla de cloruro de metileno y agua (1:2, 120 ml), se le añadieron bisulfato de tetrabutil amonio (11,0 g) y bicarbonato sódico (5,5 g) en enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos. A esta solución de reacción, se le añadió una solución del compuesto (4,0 g) obtenido en la Etapa 1 de este Ejemplo en cloruro de metileno (10 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche. La capa orgánica se separó, y después la capa acuosa se sometió

adicionalmente a extracción varias veces con cloruro de metileno. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: hexano-hexano/acetato de etilo=95/5) para obtener el compuesto del título (2,8 g).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,19 (6H, d, J = 7,0 Hz), 1,33 (3H, t, J = 7,4 Hz), 2,57-2,64 (1H, m), 2,90 (2H, c, J = 7,4 Hz), 5,81 (2H, s).

[Etapa 3] 2-Metilpropanoato de [(clorocarbonil)oxi]metilo

25 [Fórmula 141]



El compuesto (400 mg) obtenido en la Etapa 2 de este Ejemplo se enfrió a -30 °C. Se añadió al mismo cloruro de sulfurilo (159 µl) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos. Después, la mezcla se volvió a agitar durante 20 minutos en un baño de hielo y adicionalmente a temperatura ambiente durante 1 hora. El

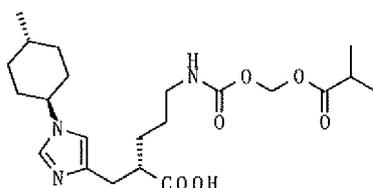
disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo se secó para obtener un producto en bruto del compuesto del título.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,22 (6H, d, J = 7,0 Hz), 2,60-2,70 (1H, m), 5,83 (2H, s).

[Etapa 4]

35 Ácido (2S)-2-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]-5-[[[(2-metilpropanoil)oxi]metoxi]carbonil]amino] valérico

[Fórmula 142]



El compuesto (400 mg) obtenido en la Etapa 4 del Ejemplo 15 se disolvió en un disolvente mezcla de acetonitrilo y agua (1/1, 12 ml). A la solución, se le añadió trietilamina (367 µl) en enfriamiento con hielo. Una solución del compuesto obtenido en la Etapa 3 de este Ejemplo en acetonitrilo (3,0 ml) se añadió a la misma y la mezcla se agitó durante 1,5 horas en enfriamiento con hielo y después a temperatura ambiente durante un día y una noche. El

disolvente se retiró por destilación a presión reducida y después se añadió agua al residuo, seguido de la extracción varias veces con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía

en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: cloruro de metileno-cloruro de metileno/metanol=85/15) para obtener el compuesto del título (178 mg).

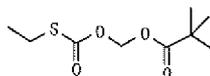
RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,96 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,07-1,17 (2H, m), 1,18 (6H, d, J = 7,0 Hz), 1,40-1,51 (2H, m), 1,57-1,81 (5H, m), 1,84-1,91 (2H, m), 2,07-2,14 (2H, m), 2,54-2,64 (1H, m), 2,67-2,75 (1H, m), 2,78-2,89 (2H, m), 3,17-3,22 (2H, m), 3,87 (1H, tt, J = 12,1, 3,9 Hz), 5,14 (1H, s a), 5,71 (2H, s), 6,75 (1H, s), 7,66 (1H, s). LRMS (IEN) m/z 438 [M + H]⁺.

HRMS (IEN) m/z calc. para C₂₂H₃₆N₃O₆: 438,26041 [M + H]⁺; encontrado: 438,26052.

[Ejemplo 29] Ácido (2S)-5-[[[(2,2-dimetilpropanoil)oxi]metiloxi]carbonil]amino]-2-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico

10 [Etapa 1] 2,2-dimetilpropanoato de [[(etilsulfanil)carbonil]oxi]metilo

[Fórmula 143]

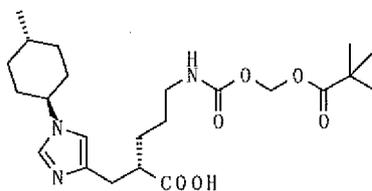


Al ácido piválico (4,2 ml) disuelto en un disolvente mezcla de cloruro de metileno y agua (1/2, 120 ml), se le añadieron bisulfato de tetrabutil amonio (11,0 g) y bicarbonato sódico (6,8 g) en enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos. A esta solución de reacción, se le añadió una solución del compuesto (5,0 g) obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 28 en cloruro de metileno (10 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante un día y una noche. La capa orgánica se separó, y después la capa acuosa se sometió adicionalmente a extracción varias veces con cloruro de metileno. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Ya que se depositó un sólido, se suspendió el sólido en éter dietílico y se retiró por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: hexano-hexano/acetato de etilo=98/2) para obtener el compuesto del título (3,6 g).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,22 (9H, s), 1,33 (3H, t, J = 7,4 Hz), 2,89 (2H, c, J = 7,4 Hz), 5,81 (2H, s).

25 [Etapa 2] Ácido (2S)-5-[[[(2,2-dimetilpropanoil)oxi]metiloxi]carbonil]amino]-2-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico

[Fórmula 144]



El compuesto del título (297 mg) se obtuvo a partir del compuesto (437 mg) obtenido en la Etapa 1 de este Ejemplo y el compuesto (400 mg) obtenido en la Etapa 4 del Ejemplo 15 de la misma manera como en las Etapas 3 y 4 del Ejemplo 28.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,96 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,07-1,17 (2H, m), 1,21 (9H, s), 1,41-1,50 (2H, m), 1,58-1,78 (5H, m), 1,84-1,90 (2H, m), 2,07-2,14 (2H, m), 2,67-2,74 (1H, m), 2,77-2,89 (2H, m), 3,17-3,22 (2H, m), 3,87 (1H, tt, J = 12,1, 3,9 Hz), 5,13 (1H, s a), 5,71 (2H, s), 6,75 (1H, s), 7,67 (1H, s).

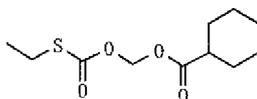
LRMS (IEN) m/z 452 [M 5,31 H]⁺.

HRMS (IEN) m/z calc. para C₂₃H₃₈N₃CO₆: 452,27606 [M + H]⁺; encontrado: 452,27619.

[Ejemplo 30] Ácido (2S)-5-[[[(ciclohexilcarbonil)oxi]metoxi]carbonil]amino]-2-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico

[Etapa 1] Ciclohexanocarboxilato de [[(etilsulfanil)carbonil]oxi]metilo

[Fórmula 145]

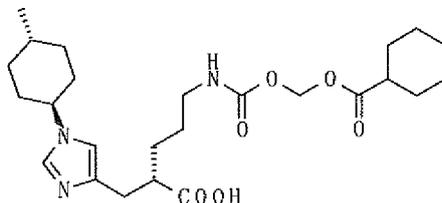


El compuesto del título (4,1 g) se obtuvo a partir del ácido ciclohexanocarboxílico (5,2 g) y el compuesto (5,0 g) obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 28 de la misma manera que en la Etapa 1 del Ejemplo 29.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,20-1,31 (3H, m), 1,33 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,40-1,50 (2H, m), 1,60-1,67 (1H, m), 1,72-1,79 (2H, m), 1,87-1,95 (2H, m), 2,36 (1H, tt, J = 11,3, 3,5 Hz), 2,89 (2H, c, J = 7,4 Hz), 5,80 (2H, s).

[Etapa 2] Ácido (2S)-5-(((ciclohexilcarbonyloxi)metoxi)carbonylamino)-2-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico

[Fórmula 146]



- 5 El compuesto del título (281 mg) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco a partir del compuesto (489 mg) obtenido en la Etapa 1 de este Ejemplo y el compuesto (400 mg) obtenido en la Etapa 4 del Ejemplo 15 de la misma manera como en las Etapas 3 y 4 del Ejemplo 28.

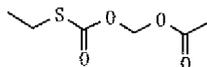
RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,96 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,07-1,18 (2H, m), 1,19-1,33 (3H, m), 1,39-1,50 (4H, m), 1,58-1,78 (8H, m), 1,85-1,94 (4H, m), 2,08-2,14 (2H, m), 2,35 (1H, tt, J = 11,3, 3,9 Hz), 2,67-2,74 (1H, m), 2,76-2,90 (2H, m), 3,17-3,22 (2H, m), 3,87 (1H, tt, J = 12,1, 3,9 Hz), 5,17 (1H, s a), 5,71 (2H, s), 6,76 (1H, s), 7,68 (1H, s). LRMS (IEN) m/z 478 [M + H]⁺.

- 10 HRMS (IEN) m/z calc. para C₂₅H₄₀N₃O₆: 478,29171 [M + H]⁺; encontrado: 478,29145.

[Ejemplo 31] Ácido (2S)-5-(((acetiloxi)metoxi)carbonylamino)-2-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico

- 15 [Etapa 1] [[(Etilsulfanil)carbonyloxi]acetato de metilo

[Fórmula 147]

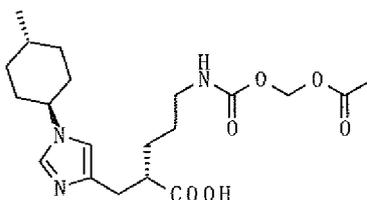


El compuesto del título (0,86 g) se obtuvo a partir del ácido acético (0,78 g) y el compuesto (1,6 g) obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 28 de la misma manera como en la Etapa 1 del Ejemplo 29.

- 20 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,34 (3H, t, J = 7,4 Hz), 2,14 (3H, s), 2,91 (2H, c, J = 7,4 Hz), 5,81 (2H, s).

[Etapa 2] Ácido (2S)-5-(((acetiloxi)metoxi)carbonylamino)-2-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico

[Fórmula 148]



- 25 El compuesto del título (201 mg) se obtuvo a partir del compuesto (177 mg) obtenido en la Etapa 1 de este Ejemplo y el compuesto (200 mg) obtenido en la Etapa 4 del Ejemplo 15 de la misma manera como en las Etapas 3 y 4 del Ejemplo 28.

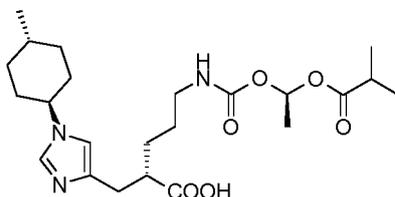
RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,96 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,07-1,18 (2H, m), 1,42-1,52 (2H, m), 1,59-1,80 (5H, m), 1,85-1,91 (2H, m), 2,09-2,14 (2H, m), 2,11 (3H, s), 2,68-2,75 (1H, m), 2,77-2,92 (2H, m), 3,18-3,23 (2H, m), 3,88 (1H, tt, J = 12,1, 3,9 Hz), 5,26-5,30 (1H, m a), 5,70 (2H, s), 6,78 (1H, s), 7,78 (1H, s).

- 30 LRMS (IEN) m/z 410 [M + H]⁺.

HRMS (IEN) m/z calc. para C₂₀H₃₂N₃O₆: 410,22911 [M + H]⁺; encontrado: 410,22892.

[Ejemplo 32] Ácido (2S)-5-(((1R)-1-(isobutiriloxi)etoxi)carbonil)amino-2-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico

[Fórmula 149]

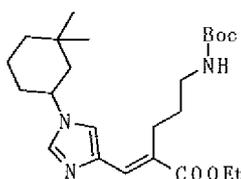


- 5 A una solución del compuesto (0,75 g) obtenido en la Etapa 4 del Ejemplo 15 en agua (3,13 ml), se le añadió una solución de 2-metilpropionato de (1R)-1-(((2,5-dioxipirrolidin-1-il)oxi)carbonil)oxi)etilo (0,70 g) en acetonitrilo (12,55 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. A la mezcla, se le añadieron agua y acetato de etilo y la capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se añadió a la misma hexano y el sólido precipitado se recogió por filtración y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (0,15 g). Condiciones de análisis: Daicel Chiralpak (marca registrada) AD-H, 4,6 mmx250 mm (5 µm), disolvente de elución: hexano/isopropanol (que contenía ácido trifluoroacético al 0,5 % de v. y dietilamina al 0,5 % de v.) = 85/15 (1 ml/min). Tiempo de retención: 9,4 min. (isómero A; no observado), 11,4 min. (isómero B; no observado), 13,6 min. (compuesto del título), 15,8 min. (isómero C; no observado).
- 10 EM (FAB) m/z 452 [M 5,31 H]⁺.
- 15 HRMS (IEN): m/z calc. para C₂₃H₃₈N₃O₆: 452,27606 [M 5,31 H]⁺; encontrado: 452,27582.

[Ejemplo 33] Ácido 5-amino-2-[[1-(3,3-dimetilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico

[Etapa 1] (2E)-5-[(terc-Butoxicarbonil)amino]-2-[[1-(3,3-dimetilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metileno]valerato de etilo

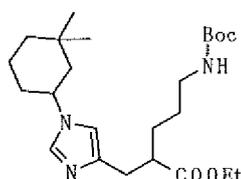
[Fórmula 150]



- 20 A una solución del compuesto (553 mg) obtenido en el Ejemplo de referencia 14 en tetrahidrofurano (15 ml), se le añadió cloruro de litio (61 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 5 minutos. A esta solución de reacción, se le añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (217 µl) en enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó durante 20 minutos. El compuesto (250 mg) obtenido en el Ejemplo de referencia 15 se añadió adicionalmente a la misma en enfriamiento con hielo, y después, la mezcla se agitó durante una noche. A la solución de reacción, se le añadió cloruro de amonio acuoso, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo=3/7-1/1) para obtener el compuesto del título (347 mg).
- 25 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,02 (6H, s), 1,18-1,24 (1H, m), 1,32 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,45-1,63 (16H, m), 1,72-1,82 (4H, m), 2,10-2,15 (1H, m), 2,95 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,11-3,16 (2H, m), 4,05-4,12 (1H, m), 7,04 (1H, s a), 7,15 (1H, s), 7,47 (1H, s), 7,58 (1H, s).
- 30

[Etapa 2] 5-[(terc-Butoxicarbonil)amino]-2-[[1-(3,3-dimetilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valerato de etilo

[Fórmula 151]



- 35 El compuesto (347 mg) obtenido en la Etapa 1 de este Ejemplo se disolvió en etanol (10 ml). A la solución, se le añadió un catalizador de paladio al 10 %-carbono (hidratado, 170 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas en una atmósfera de hidrógeno. El catalizador se retiró por filtración, y el disolvente en el filtrado se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de

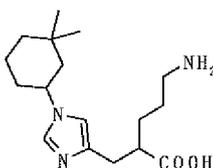
silíce (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo=1/1-acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (337 mg).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,99 (6H, s), 1,14-1,22 (4H, m), 1,41-1,77 (19H, m), 2,04-2,09 (1H, m), 2,68 (1H, dd, J = 13,9, 6,5 Hz), 2,73-2,80 (1H, m), 2,88 (1H, dd, J = 13,7, 7,4 Hz), 3,04-3,15 (2H, m), 4,00 (1H, tt, J = 12,1, 3,8 Hz), 4,10 (2H, c, J = 7,0 Hz), 4,73 (1H, s a), 6,67 (0H, s), 7,41 (1H, s).

5

[Etapa 3] Ácido 5-amino-2-[[1-(3,3-dimetilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico

[Fórmula 152]



Al compuesto obtenido en la Etapa 2 de este Ejemplo, se le añadió ácido clorhídrico 5 N (10 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 6 horas. Después de permanecer en enfriamiento, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en agua desionizada. A la solución, se le añadió PoraPak Rxn CX (resina de intercambio iónico, 2,5 g). La resina se lavó con agua desionizada, seguido de elución con una solución de amoníaco al 2,8 %/metanol (una solución de agua de amoníaco al 28 % diluida 10 veces con metanol). El eluido se concentró para obtener el compuesto del título (158 mg).

10

15

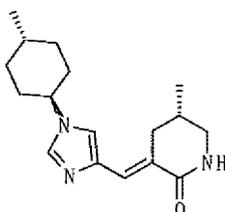
RMN ¹H (CD₃OD) δ: 0,99 (3H, s), 1,02 (3H, s), 1,21-1,28 (1H, m), 1,40-1,44 (1H, m), 1,50-1,78 (9H, m), 2,00-2,05 (1H, m), 2,47-2,58 (2H, m), 2,84-2,94 (2,33H, m), 3,55 (0,66H, t, J = 7,1 Hz), 4,13-4,20 (1H, m), 6,94 (0,66H, s), 6,96 (0,33H, s), 7,58 (0,66H, s), 7,62 (0,33H, s).

[Ejemplo 34] Ácido (2R,4S)-5-amino-4-metil-2-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico y ácido (2S,4S)-5-amino-4-metil-2-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico

20

[Etapa 1] (3E,5S)-5-Metil-3-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metileno]piperidin-2-ona

[Fórmula 153]



Se disolvió (5S)-5-metil-2-oxopiperidina-1-carboxilato de bencilo (Org. Lett, 2009, Vol. 11, pág. 5410) (1,0 g) en tetrahidrofurano (20 ml). A la solución, se le añadió gota a gota hexametildisilazida de litio (LHMDS, solución 1 N de tetrahidrofurano, 4,04 ml) a -78 °C y la mezcla se agitó durante 20 minutos. Posteriormente, se añadió gota a gota a la misma una solución del compuesto (519 mg) obtenido en la Etapa 3 de Ejemplo de referencia 4 en tetrahidrofurano (5 ml) a -78 °C y la mezcla se agitó durante una noche. A la solución de reacción, se le añadió agua y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se filtró y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener un producto en bruto. Este producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo-acetato de etilo/metanol=92/8) para obtener el compuesto del título (612 mg).

25

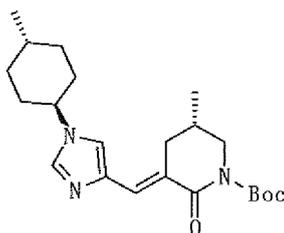
30

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,96 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,09 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,10-1,17 (2H, m), 1,42-1,52 (1H, m), 1,64-1,73 (2H, m), 1,84-1,91 (2H, m), 2,07-2,14 (3H, m), 2,47 (1H, ddd, J = 16,5, 11,1, 2,5 Hz), 3,06-3,12 (1H, m), 3,31-3,36 (1H, m), 3,55-3,61 (1H, m), 3,88 (1H, tt, J = 12,1, 3,9 Hz), 5,78 (1H, s a), 7,12 (1H, s), 7,57 (1H, s), 7,59 (1H, s).

35

[Etapa 2] (3E,5S)-5-Metil-3-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metileno]-2-oxopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo

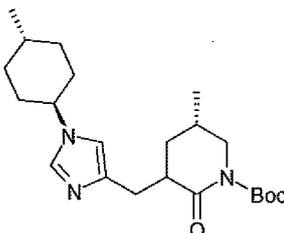
[Fórmula 154]



- 5 A una solución del compuesto (612 mg) obtenido en la Etapa 1 de este Ejemplo en tetrahidrofurano (18 ml), se añadió una solución 1,57 M de n-BuLi en hexano (1,49 ml) a -78°C , y la mezcla se agitó durante 45 minutos. Posteriormente, se añadió a la misma dicarbonato de di-terc-butilo (605 mg) a -78°C , y la mezcla se calentó gradualmente y después se agitó durante una noche. A la solución de reacción, se le añadió agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro sódico, después se
10 secó sobre sulfato sódico anhidro, y se filtró y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo=7/3-3/7) para obtener el compuesto del título (833 mg).
RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0,96 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,11 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,11-1,18 (2H, m), 1,42-1,52 (1H, m), 1,55 (9H, s), 1,63-1,73 (2H, m), 1,84-1,91 (2H, m), 2,05-2,14 (3H, m), 2,44 (1H, ddd, J = 16,8, 11,0, 2,3 Hz), 3,21 (1H, dd, J =
15 12,5, 10,2 Hz), 3,41-3,47 (1H, m), 3,85-3,93 (2H, m), 7,15 (1H, s), 7,60 (1H, s), 7,68 (1H, s).

[Etapa 3] (5S)-5-Metil-3-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]-2-oxopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo

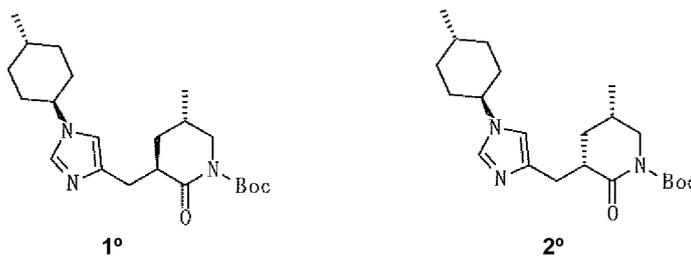
[Fórmula 155]



- 20 El compuesto (830 mg) obtenido en la Etapa 2 de este Ejemplo se disolvió en etanol (25 ml). A la solución, se le añadió un catalizador de paladio al 10 %-carbono (hidratado, 207 mg) y la mezcla se agitó durante 13 horas en una atmósfera de hidrógeno. El catalizador se retiró por filtración, y el disolvente en el filtrado se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo=1/1-acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (788 mg).
25 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0,94 (3H, d, J = 6,7 Hz), 0,96 (2H, d, J = 6,7 Hz), 0,99 (1H, d, J = 6,7 Hz), 1,03-1,23 (3H, m), 1,40-1,48 (1H, m), 1,52 (6H, s), 1,53 (3H, s), 1,55-1,68 (3H, m), 1,81-1,87 (2H, m), 1,96-2,10 (3H, m), 2,60-2,91 (2H, m), 3,04-3,20 (2H, m), 3,65-3,97 (2H, m), 6,73 (0,7H, s), 6,76 (0,3H, s), 7,41 (1,0H, s).

[Etapa 4] (3R,5S)-5-Metil-3-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]-2-oxopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo y (3S,5S)-5-metil-3-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]-2-oxopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo

- 30 [Fórmula 156]



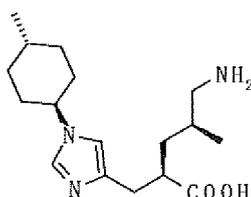
El compuesto (788 mg) obtenido en la Etapa 3 de este Ejemplo se resolvió diastereoméricamente por cromatografía líquida de alta resolución usando una columna semi-prep. CHIRALPAK AD-H (2,0 cm x 25,0 cm). Caudal: 10 ml/min,

disolvente de elución: hexano/isopropanol=88/12, longitud de onda de detección: 210 nm. Temperatura de columna: 25 °C.

- 5 El disolvente en las soluciones resueltas se retiró por destilación a presión reducida para obtener respectivamente ambos diastereómeros (forma (3R, 5S): 72 mg y forma (3S,5S): 371 mg). Ambos diastereómeros se confirmaron por cromatografía líquida de alta resolución analítica para ser ópticamente puros. Columna: CHIRALPAK AD (0,46 cmx15,0 cm), caudal: 1,3 ml/min, disolvente de elución: hexano/isopropanol=80/20-20/80, longitud de onda de detección: 210 nm, tiempo de retención: forma (3R,5S) (4,6 min.), forma (3S,5S) (5,2 min.).

[Etapa 5] Ácido (2R,4S)-5-amino-4-metil-2-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico

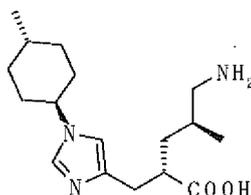
[Fórmula 157]



- 10 El compuesto del título (25 mg) se obtuvo a partir de (3R,5S)-5-metil-3-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]-2-oxopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (72 mg) obtenido en la Etapa 4 de este Ejemplo de la misma manera como en la Etapa 3 del Ejemplo 33.
- 15 RMN ¹H (CD₃OD) δ: 0,95 (3H, d, J = 6,8 Hz), 0,97 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,10-1,19 (2H, m), 1,37-1,50 (2H, m), 1,64-1,75 (3H, m), 1,81-1,92 (3H, m), 2,00-2,05 (2H, m), 2,51 (1H, dd, J = 14,2, 6,3 Hz), 2,54-2,60 (1H, m), 2,71 (1H, dd, J = 12,7, 6,3 Hz), 2,92-2,85 (2H, m), 3,93 (1H, tt, J = 12,2, 3,9 Hz), 6,93 (1H, s), 7,56 (1H, s).
- HRMS (IEN): m/z calc. para C₁₇H₂₉N₃Na₁O₂: 330,21575 [M + H]⁺; encontrado: 330,21629.

[Etapa 6] Ácido (2S,4S)-5-amino-4-metil-2-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico

[Fórmula 158]

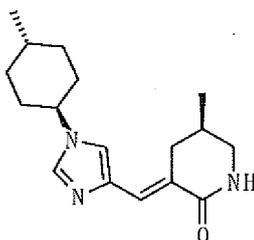


- 20 El compuesto del título (212 mg) se obtuvo a partir de (3S,5S)-5-metil-3-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]-2-oxopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (371 mg) obtenido en la Etapa 4 de este Ejemplo de la misma manera que en la Etapa 3 del Ejemplo 33.
- 25 RMN ¹H (CD₃OD) δ: 0,95 (3H, d, J = 6,8 Hz), 0,98 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,10-1,19 (2H, m), 1,22-1,29 (1H, m), 1,43-1,51 (1H, m), 1,64-1,85 (6H, m), 2,01-2,05 (2H, m), 2,53 (1H, dd, J = 13,9, 6,6 Hz), 2,55-2,61 (1H, m), 2,77 (2H, d, J = 6,8 Hz), 2,88 (1H, dd, J = 13,9, 7,1 Hz), 3,93 (1H, tt, J = 12,0, 3,9 Hz), 6,94 (1H, s), 7,54 (1H, s).
- HRMS (IEN): m/z calc. para C₁₇H₃₀N₃O₂: 308,23380 [M + H]⁺; encontrado: 308,23370.

[Ejemplo 35] Ácido (2R,4R)-5-amino-4-metil-2-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico y ácido (2S,4R)-5-amino-4-metil-2-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico

- 30 [Etapa 1] (3E,5R)-5-Metil-3-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metileno]-piperidin-2-ona

[Fórmula 159]

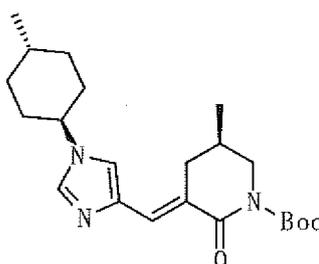


Se disolvió (5R)-5-metil-2-oxopiperidina-1-carboxilato de bencilo (Org. Lett, 2009, Vol. 11, pág. 5410) (772 mg) en

5 tetrahidrofurano (15 ml). A la solución, se le añadió gota a gota hexametildisilazida de litio (LHMDS, solución 1 N de tetrahidrofurano, 3,12 ml) a -78 °C y la mezcla se agitó durante 1 hora. Posteriormente, se añadió gota a gota a la misma una solución de 1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-carbaldehído (600 mg) en tetrahidrofurano (5 ml) a -78 °C, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 3 horas. A la solución de reacción, se le añadió cloruro de amonio acuoso y se extrajo materia orgánica con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se filtró y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener un producto en bruto. Este producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo-acetato de etilo/metanol=92/8) para obtener el compuesto del título (500 mg).

10 [Etapa 2] (3E,5R)-5-Metil-3-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metileno]-2-oxopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo

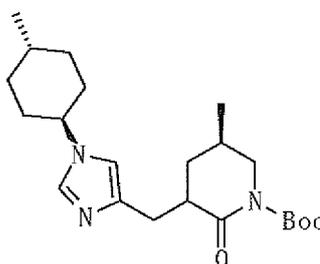
[Fórmula 160]



El compuesto del título (492 mg) se obtuvo a partir del compuesto (500 mg) obtenido en la Etapa 1 de este Ejemplo de la misma manera como en la Etapa 2 del Ejemplo 34.

15 [Etapa 3] (5R)-5-Metil-3-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]-2-oxopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo

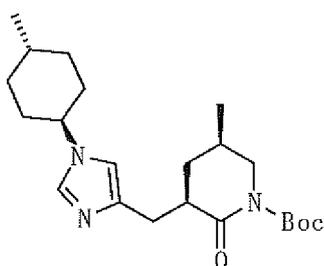
[Fórmula 161]



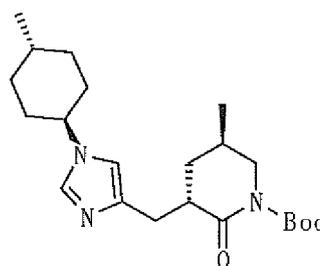
El compuesto del título (460 mg) se obtuvo a partir del compuesto (490 mg) obtenido en la Etapa 2 de este Ejemplo de la misma manera como en la Etapa 3 del Ejemplo 34.

20 [Etapa 4] (3R,5R)-5-Metil-3-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]-2-oxopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo y (3S,5R)-5-metil-3-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]-2-oxopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo

[Fórmula 162]



1° pico



2° pico

25 El compuesto (460 mg) obtenido en la Etapa 3 de este Ejemplo se resolvió diastereoméricamente por cromatografía líquida de alta resolución usando una columna semi-prep. CHIRALPAK AD-H (2,0 cm x 25,0 cm). Caudal: 10 ml/min, disolvente de elución: hexano/isopropanol=90/10, longitud de onda de detección: 210 nm. Temperatura de columna:

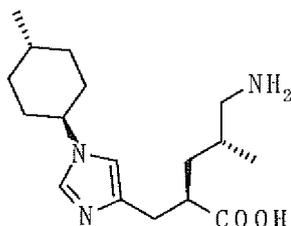
25 °C.

El disolvente en las soluciones resueltas se retiró por destilación a presión reducida para obtener respectivamente ambos diastereómeros (forma (3R,5R): 298 mg y forma (3S,5R): 109 mg). Ambos diastereómeros se confirmaron por cromatografía líquida de alta resolución analítica para ser ópticamente puros. Columna: CHIRALPAK AD (0,46 cm x 15,0 cm), caudal: 1 ml/min, disolvente de elución: hexano/isopropanol=80/20, longitud de onda de detección: 210 nm, tiempo de retención: forma (3R,5R) (5,8 min.), forma (3S,5R) (7,6 min.).

5

[Etapa 5] Ácido (2R,4R)-5-amino-4-metil-2-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico

[Fórmula 163]



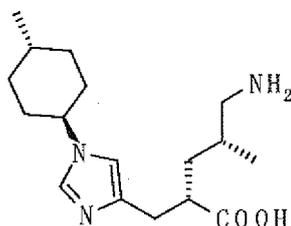
10 El compuesto del título (134 mg) se obtuvo a partir de (3R,5R)-5-metil-3-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]-2-oxopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (298 mg) obtenido en la Etapa 4 de este Ejemplo de la misma manera como en la Etapa 3 del Ejemplo 33.

RMN ¹H (CD₃OD) δ: 0,95 (3H, d, J = 6,7 Hz), 0,98 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,09-1,27 (3H, m), 1,43-1,52 (1H, m), 1,63-1,86 (6H, m), 2,00-2,06 (2H, m), 2,53 (1H, dd, J = 13,5, 6,5 Hz), 2,56-2,62 (1H, m), 2,77 (2H, d, J = 7,0 Hz), 2,88 (1H, dd, J = 13,9, 6,8 Hz), 3,93 (1H, tt, J = 12,1, 3,9 Hz), 6,95 (1H, s), 7,55 (1H, s).

15

[Etapa 6] Ácido (2S,4R)-5-amino-4-metil-2-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico

[Fórmula 164]



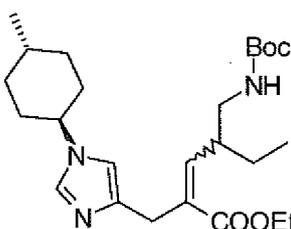
20 El compuesto del título (12 mg) se obtuvo a partir del (3S,5R)-5-metil-3-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]-2-oxopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (109 mg) obtenido en la Etapa 4 de este Ejemplo de la misma manera como en la Etapa 3 del Ejemplo 33.

RMN ¹H (CD₃OD) δ: 0,95 (3H, d, J = 6,7 Hz), 0,97 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,09-1,19 (2H, m), 1,36-1,51 (2H, m), 1,63-1,77 (3H, m), 1,80-1,91 (3H, m), 2,00-2,05 (3H, m), 2,51 (1H, dd, J = 13,9, 5,7 Hz), 2,54-2,61 (1H, m), 2,71 (1H, dd, J = 12,9, 6,3 Hz), 2,84-2,93 (2H, m), 3,93 (1H, tt, J = 12,5, 3,5 Hz), 6,93 (1H, s), 7,57 (1H, s).

25 [Ejemplo 36] Ácido 4-(aminometil)-2-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]hexanoico

[Etapa 1] 4-[[terc-Butoxicarbonil]amino]metil]-2-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]hex-2-enoato de etilo

[Fórmula 165]



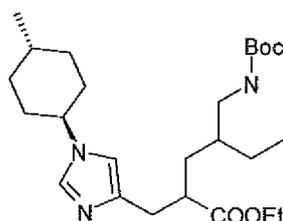
30 El compuesto (148 mg) obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 26 se disolvió en tetrahidrofurano (2 ml). A la solución, se le añadió gota a gota hexametildisilazida de litio (LHMDS, solución 1 N de tetrahidrofurano, 561 μl) a -78 °C, y la mezcla se agitó durante 1 hora. Posteriormente, se añadió gota a gota a la misma una solución del compuesto

(113 mg) obtenido en el Ejemplo de referencia 16 en tetrahidrofurano (1 ml) a -78 °C y la mezcla se agitó a -78 °C durante 3 horas. A la solución de reacción, se le añadió cloruro de amonio acuoso y se extrajo materia orgánica con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se filtró y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener un producto en bruto. Este producto en bruto se disolvió en cloruro de metileno (5 ml). A la solución, se le añadieron cloruro de metanosulfonilo (87 µl) y trietilamina (235 µl) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 3 horas. Se añadió a la misma 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (251 µl) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche. A la solución de reacción, se le añadió cloruro de metileno y la capa orgánica se lavó con agua y una solución saturada de cloruro sódico, después se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se filtró y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de capa fina sobre gel de sílice (disolvente desarrollo: cloruro de metileno/metanol=95/5) para obtener el compuesto del título (81 mg).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,89 (3H, t, J = 7,4 Hz), 0,94 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,05-1,16 (2H, m), 1,26 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,33-1,40 (2H, m), 1,44 (9H, s), 1,55-1,63 (3H, m), 1,80-1,87 (2H, m), 2,04-2,09 (2H, m), 2,85-2,94 (1H, m), 3,04-3,11 (1H, m), 3,32-3,37 (1H, m), 3,49 (1H, d, J = 14,1 Hz), 3,61 (1H, d, J = 14,5 Hz), 3,73-3,81 (1H, m), 4,05-4,19 (2H, m), 6,57 (0,5H, s), 6,59 (0,5H, s), 6,76 (1H, s), 7,39 (1H, s), 8,13 (1H, s a).

[Etapa 2] 4-[[terc-Butoxicarbonil]amino]metil]-2-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]hexanoato de etilo

[Fórmula 166]

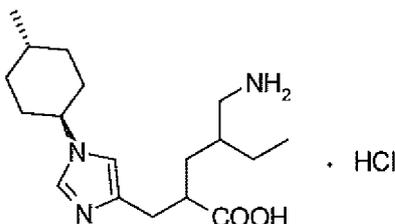


El compuesto del título (47 mg) se obtuvo a partir del compuesto (80 mg) obtenido en la Etapa 1 de este Ejemplo de la misma manera como en la Etapa 3 del Ejemplo 34.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,83 (1H, t, J = 7,4 Hz), 0,88 (2H, t, J = 7,4 Hz), 0,95 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,04-1,15 (2H, m), 1,19 (1H, t, J = 7,0 Hz), 1,20 (1H, t, J = 7,0 Hz), 1,25-1,34 (3H, m), 1,42-1,48 (1H, m), 1,58-1,68 (3H, m), 1,81-1,86 (2H, m), 2,03-2,09 (2H, m), 2,63-2,72 (1H, m), 2,82-2,99 (2H, m), 3,05-3,18 (2H, m), 3,75-3,83 (1H, m), 4,09 (1H, c, J = 7,0 Hz), 4,10 (1H, c, J = 7,0 Hz), 5,46 (1H, s a), 6,68 (1H, s), 7,42 (1H, s).

[Etapa 3] Clorhidrato del ácido 4-(aminometil)-2-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]hexanoico

[Fórmula 167]



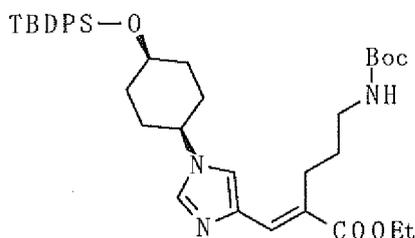
Al compuesto (47 mg) obtenido en la Etapa 2 de este Ejemplo, se le añadió ácido clorhídrico 5 N (2 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 5 horas. Después de permanecer en enfriamiento, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en agua desionizada. La materia insoluble se retiró por filtración a través de un filtro de membrana y el disolvente se retiró de nuevo por destilación para obtener el compuesto del título (37 mg) de interés.

RMN ¹H (CD₃OD) δ: 0,90-0,98 (6H, m), 1,16-1,24 (2H, m), 1,36-1,57 (4H, m), 1,74-1,92 (6H, m), 2,12-2,16 (2H, m), 2,85-3,03 (5H, m), 4,21-4,27 (1H, m), 7,55 (0,5H, s), 7,56 (0,5H, s), 8,90 (0,5H, s), 8,92 (0,5H, s). HRMS (IEN): m/z calc. para C₁₈H₃₂N₃O₂: 322,24945 [M + H]⁺; encontrado: 322,24948.

[Ejemplo 37] Ácido 5-amino-2-[[1-(cis-4-hidroxiciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico

[Etapa 1] (2E)-5-[(terc-Butoxicarbonil)amino]-2-[[1-(cis-4-[[terc-butil(difenil)silil]oxi)ciclohexil]-1H-imidazol-4-il]metileno]valerato de etilo

[Fórmula 168]



5

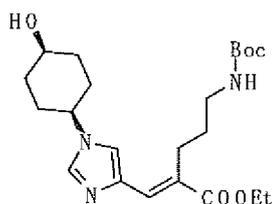
El compuesto del título (375 mg) se obtuvo usando el compuesto (307 mg) obtenido en el Ejemplo de referencia 17 y el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 14 de la misma manera como en el Etapa 1 del Ejemplo 33.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,10 (9H, s), 1,33 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,41-1,46 (2H, m), 1,48 (9H, s), 1,74-1,91 (6H, m), 2,22-2,31 (2H, m), 2,98 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,14-3,17 (2H, m), 3,89-3,95 (1H, m), 4,06-4,09 (1H, m), 4,24 (2H, c, J = 7,0 Hz), 7,19 (1H, s), 7,37-7,41 (4H, m), 7,43-7,46 (2H, m), 7,49 (1H, s), 7,64-7,67 (5H, m).

10

[Etapa 2] (2E)-5-[(terc-Butoxicarbonil)amino]-2-[[1-(cis-4-hidroxiciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metileno]valerato de etilo

[Fórmula 169]



15

El compuesto obtenido en la Etapa 1 de este Ejemplo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). A la solución, se añadió una solución de fluoruro de tetrabutil amonio en tetrahidrofurano (1,0 M, 682 μl) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche. Una solución de fluoruro de tetrabutil amonio en tetrahidrofurano (1,0 M, 204 μl) se añadió adicionalmente a la misma a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 4 días. El disolvente en la solución de reacción se retiró por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo=1/1-acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (220 mg).

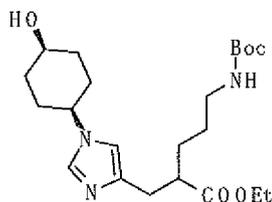
20

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,32 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,97 (9H, s), 1,66-1,78 (4H, m), 1,88-1,98 (4H, m), 2,12-2,20 (2H, m), 2,93 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,12-3,16 (2H, m), 3,93-4,00 (1H, m), 4,12-4,15 (1H, m), 4,23 (2H, c, J = 7,2 Hz), 6,94 (1H, s a), 7,21 (1H, s), 7,49 (1H, s), 7,61 (1H, s).

[Etapa 3] 5-[(terc-Butoxicarbonil)amino]-2-[[1-(cis-4-hidroxiciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valerato de etilo

25

[Fórmula 170]



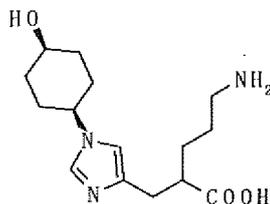
El compuesto del título (51 mg) se obtuvo a partir del compuesto (50 mg) obtenido en la Etapa 2 de este Ejemplo de la misma manera como en la Etapa 2 del Ejemplo 33.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,20 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,43 (9H, s), 1,48-1,71 (6H, m), 1,83-1,94 (4H, m), 2,05-2,15 (2H, m), 2,9 (1H, dd, J = 13,9, 6,5 Hz), 2,74-2,81 (1H, m), 2,89 (1H, dd, J = 13,7, 7,4 Hz), 3,05-3,14 (2H, m), 3,83-3,90 (1H, m), 4,07-4,13 (3H, m), 4,74 (1H, s a), 6,72 (1H, s), 7,45 (1H, s).

30

[Etapa 4] Ácido 5-amino-2-([1-(cis-4-hidroxiciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil)valérico

[Fórmula 171]



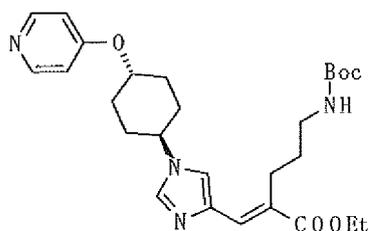
5 El compuesto del título (26 mg) se obtuvo a partir del compuesto (51 mg) obtenido en la Etapa 3 de este Ejemplo de la misma manera como en la Etapa 3 del Ejemplo 33.

RMN ¹H (CD₃OD) δ: 1,61-1,89 (10H, m), 2,04-2,12 (2H, m), 2,48-2,59 (2H, m), 2,85-2,92 (3H, m), 3,96-4,02 (2H, m), 6,96 (1H, s), 7,59 (1H, s).

[Ejemplo 38] Ácido 5-amino-2-([1-[trans-4-(piridin-4-iloxi)ciclohexil]-1H-imidazol-4-il]metil)valérico

10 [Etapa 1] (2E)-5-[(terc-Butoxicarbonil)amino]-2-([1-[trans-4-(piridin-4-iloxi)ciclohexil]-1H-imidazol-4-il]metileno) valerato de etilo

[Fórmula 172]

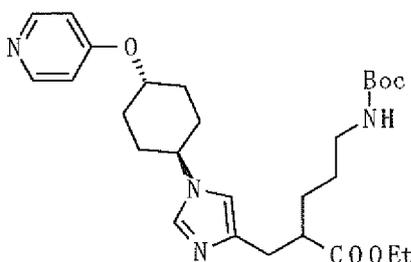


15 El compuesto (170 mg) obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 37 se disolvió en tetrahidrofurano (6 ml). A la solución, se le añadieron trifetilfosfina (137 mg), 4-hidroxipiridina (50 mg) y una solución al 40 % de azodicarboxilato de diisopropilo en tolueno (276 µl) y la mezcla se agitó a 55 °C durante 5,5 horas. El disolvente en la solución de reacción se retiró por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo=7/3-acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (51 mg).

20 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,33 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,48 (9H, s), 1,68-1,79 (4H, m), 1,84-1,93 (2H, m), 2,25-2,36 (4H, m), 2,90-2,95 (2H, m), 3,12-3,17 (2H, m), 4,04-4,09 (1H, m), 4,24 (2H, c, J = 7,2 Hz), 4,39-4,45 (1H, m), 6,78-6,82 (3H, m), 7,19 (1H, s), 7,49 (1H, s), 7,62 (1H, s), 8,44 (2H, dd, J = 5,1, 1,6 Hz).

[Etapa 2] 5-[(terc-Butoxicarbonil)amino]-2-([1-[trans-4-(piridin-4-iloxi)ciclohexil]-1H-imidazol-4-il]metil)valerato de etilo

[Fórmula 173]

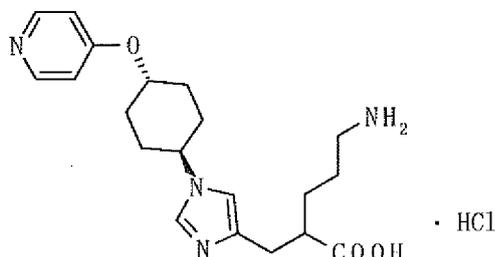


25 El compuesto del título (45 mg) se obtuvo a partir del compuesto (50 mg) obtenido en la Etapa 1 de este Ejemplo de la misma manera como en la Etapa 2 del Ejemplo 33.

30 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,20 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,44 (9H, s), 1,51-1,70 (6H, m), 1,77-1,87 (2H, m), 2,20-2,32 (4H, m), 2,69 (1H, dd, J = 13,7, 6,7 Hz), 2,74-2,81 (1H, m), 2,90 (1H, dd, J = 13,7, 7,4 Hz), 3,06-3,14 (2H, m), 3,97 (1H, tt, J = 11,7, 3,9 Hz), 4,10 (3H, c, J = 7,0 Hz), 4,38 (1H, tt, J = 11,0, 3,9 Hz), 4,70 (1H, s a), 6,70 (1H, s), 6,80 (2H, dd, J = 4,7, 1,6 Hz), 7,45 (1H, s), 8,43 (2H, dd, J = 4,7, 1,6 Hz).

[Etapa 3] Clorhidrato del ácido 5-amino-2-({1-[trans-4-(piridin-4-iloxi)ciclohexil]-1H-imidazol-4-il}metil)valérico

[Fórmula 174]



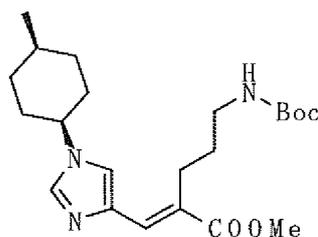
5 El compuesto del título (32 mg) se obtuvo a partir del compuesto (45 mg) obtenido en la Etapa 2 de este Ejemplo de la misma manera como en la Etapa 3 del Ejemplo 36.

RMN ¹H (CD₃OD) δ: 1,69-1,89 (6H, m), 2,06-2,17 (2H, m), 2,28-2,42 (4H, m), 2,79-2,85 (1H, m), 2,90-2,99 (3H, m), 3,04 (2H, dd, J = 15,3, 9,0 Hz), 4,47 (1H, tt, J = 12,1, 3,9 Hz), 4,96 (1H, tt, J = 11,3, 4,3 Hz), 7,60-7,64 (3H, m), 8,63-8,65 (2H, m), 8,96-8,97 (1H, m).

[Ejemplo 39] Ácido 5-amino-2-{{1-(cis-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il}metil}valérico

10 [Etapa 1] (2E)-5-[(terc-Butoxicarbonil)amino]-2-{{1-(cis-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il}metileno}valerato de metilo

[Fórmula 175]

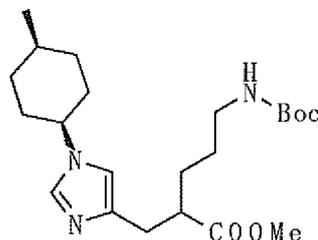


El compuesto del título (1,42 g) se obtuvo a partir del compuesto (0,79 g) obtenido en el Ejemplo de referencia 18 de la misma manera como en la Etapa 1 del Ejemplo 3.

15 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,00 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,44-1,53 (3H, m), 1,48 (9H, s), 1,63-1,80 (4H, m), 1,85-2,04 (5H, m), 2,98 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,13-3,17 (2H, m), 3,78 (3H, s), 4,00-4,06 (1H, m), 7,19 (1H, s), 7,48 (1H, s), 7,65 (1H, s).

[Etapa 2] 5-[(terc-Butoxicarbonil)amino]-2-{{1-(cis-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il}metil}valerato de metilo

[Fórmula 176]



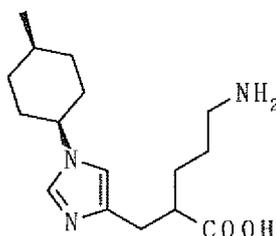
20 El compuesto del título (1,11 g) se obtuvo a partir del compuesto (1,42 g) obtenido en la Etapa 1 de este Ejemplo de la misma manera como en la Etapa 2 del Ejemplo 33.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,98 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,44 (9H, s), 1,44-1,69 (7H, m), 1,81-1,88 (4H, m), 1,92-2,01 (2H, m), 2,72 (1H, dd, J = 13,7, 5,9 Hz), 2,78-2,85 (1H, m), 2,90 (1H, dd, J = 13,7, 7,8 Hz), 3,05-3,15 (2H, m), 3,64 (3H, s), 3,90-3,96 (1H, m), 4,76 (1H, s), 6,72 (1H, s), 7,50 (1H, s).

25

[Etapa 3] Ácido 5-amino-2-[[1-(cis-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico

[Fórmula 177]



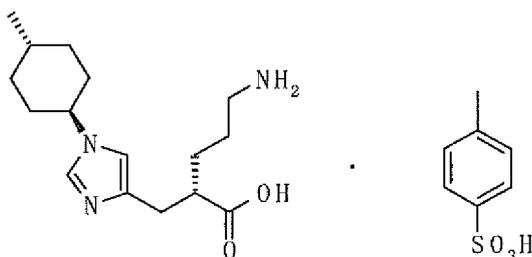
El compuesto del título (0,39 g) se obtuvo a partir del compuesto (1,11 g) obtenido en la Etapa 2 de este Ejemplo de la misma manera como en la Etapa 3 del Ejemplo 33.

RMN ¹H (CD₃OD) δ: 1,02 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,46-1,55 (3H, m), 1,58-1,72 (5H, m), 1,80-1,87 (3H, m), 1,98-2,06 (2H, m), 2,47-2,58 (2H, m), 2,85-2,94 (3H, m), 3,99-4,04 (1H, m), 6,98 (1H, s), 7,59 (1H, s).

HRMS (IEN) m/z calc. C₁₆H₂₈N₃O₂: 294,21815 [M + H]⁺: encontrado: 294,21739.

[Ejemplo 40] Anhidrato del p-toluenosulfonato del ácido (2S)-5-amino-2-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico

[Fórmula 178]



El compuesto (2,04 g) obtenido en la Etapa 4 del Ejemplo 15 se suspendió en tetrahidrofurano (15 ml) y esta suspensión se agitó. Se añadió a la misma monohidrato de p-toluenosulfonato (1,32 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 día. Los cristales precipitados se recogieron por filtración a presión reducida y se secaron al aire durante 1 día para obtener el compuesto del título (3,01 g).

RMN ¹H (CD₃OD) δ: 0,95 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,11-1,21 (2H, m), 1,43-1,79 (7H, m), 1,83-1,89 (2H, m), 2,05-2,10 (2H, m), 2,37 (3H, s), 2,57-2,64 (1H, m), 2,70 (1H, dd, J = 14,5, 5,5 Hz), 2,85-2,95 (3H, m), 4,07 (1H, tt, J = 11,7, 3,9 Hz), 7,18 (1H, s), 7,23 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,70 (2H, d, J = 8,2 Hz), 8,22 (1H, s).

Anal.: C₁₆H₂₇N₃O₂·C₇H₈O₃S,

Teórico: C; 59,33, H; 7,58, N; 9,02; O; 17,18, S; 6,89,

Encontrado: C; 59,09, H; 7,53, N; 8,92; O; 17,22, S; 6,78.

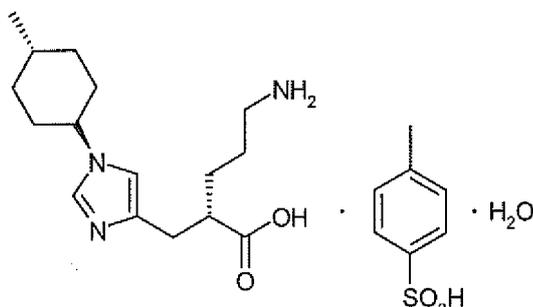
Los resultados de la difracción de rayos X en polvo del compuesto del título obtenido, se muestran en la Figura 1 y la Tabla 1, y sus resultados de análisis térmico (TG/DTA) se muestran en la Figura 2. En este análisis térmico (TG/DTA), la medición se realizó a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min. con una corriente de 200 ml/min de nitrógeno seco.

[Tabla 1] Difracción de rayos X en polvo del compuesto del Ejemplo 40

Pico de difracción 2θ (°)	Espaciamiento interplanar d (Å)	Intensidad relativa (%)
3,7	23,9	100
7,4	11,9	39,0
11,4	7,8	12,2
17,6	5,0	14,3
19,0	4,7	12,4
19,9	4,5	63,6
20,7	4,3	22,1
22,9	3,9	14,0
24,9	3,6	17,6
27,8	3,2	11,0

[Ejemplo 41] Monohidrato de p-toluenosulfonato del ácido (2S)-5-amino-2-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico

[Fórmula 179]



5 Al compuesto (101,6 mg) obtenido en el Ejemplo 40, se le añadió tetrahidrofurano hidratado al 6 % (600 μ l) y el compuesto se disolvió por calentamiento a 60 °C. La solución se dejó a temperatura ambiente durante 1 día, y los cristales precipitados se recogieron por filtración y se secaron en el aire durante 1 día para obtener el compuesto del título (79,3 mg).

Anal.: C₁₆H₂₇N₃O₂·C₇H₈O₃S·1H₂O,

10 Teórico: C; 57,12, H; 7,71, N; 8,69, O; 19,85, S; 6,63,

Encontrado: C; 56,90, H; 7,69, N; 8,67, O; 19,81, S; 6,42.

Los resultados de la difracción de rayos X en polvo del compuesto del título obtenido, se muestran en la Figura 3 y la Tabla 2, y sus resultados de análisis térmico (TG/DTA) se muestran en la Figura 4. En este análisis térmico (TG/DTA), la medición se realizó a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min. con una corriente de 200 ml/min de nitrógeno seco.

15

[Tabla 2] Difracción de rayos X en polvo del compuesto del Ejemplo 41

Pico de difracción 2 θ (°)	Espaciamiento interplanar d (Å)	Intensidad relativa (%)
3,9	22,9	73,9
6,7	13,1	21,8
7,7	11,5	35,3
10,4	8,5	20,7
11,5	7,7	21,4
13,8	6,4	23,7
14,2	6,3	26,9
14,6	6,1	31,2
15,5	5,7	35,7
16,4	5,4	40,4
17,6	5,0	61,9
18,1	4,9	48,0
18,8	4,7	100
19,6	4,5	38,1
20,8	4,3	41,1
21,1	4,2	45,3
22,2	4,0	51,5
24,3	3,7	29,1

[Ejemplo de prueba 1] Determinación de la actividad inhibidora de la enzima TAFIa

(1) Activación de TAFI

20

Se usó una solución salina tamponada con HEPES (HEPES 20 mM, NaCl 150 mM, pH 7,4; en lo sucesivo en el presente documento, denominado como HBS) en la preparación de una solución de reacción. A 12 μ l de una solución de TAFI de 250 μ g/ml, se le añadieron 30 μ l de una solución de HBS que contenía 4 U/ml de trombina humana, 12 U/ml de trombomodulina de pulmón de conejo y 12 mM de CaCl₂ y la mezcla se agitó suavemente. Después, se activó TAFI a temperatura ambiente. Diez minutos después, se neutralizó la trombina mediante la

adición de 10 µl de 100 µM PPACK (inhibidor de trombina) para terminar la activación de TAFI. El TAFIa formado se almacenó en hielo y se diluyó inmediatamente antes del uso en la determinación con 2050 µl de una solución de HBS que contenía BSA (albúmina de suero bovino) ajustada al 0,1 % en términos de la concentración final.

(2) Determinación de la actividad inhibidora de TAFIa

5 Se disolvió una sustancia de prueba en HBS para preparar una serie de diluciones de 10 veces de concentraciones de evaluación. Se añadieron 80 µl de la solución de TAFIa y 10 µl de la sustancia de prueba a cada pocillo de una placa de 96 pocillos y se mezcló agitando durante 10 minutos. Se añadieron 10 µl de furilacrilil-alanil-lisina (FAAK) ajustada a 5 mg/ml a cada pocillo y el cambio en la absorbancia de esta solución mezcla a 330 nm se leyó durante 30 minutos para determinar la velocidad de degradación del sustrato.

10 (3) Cálculo de la actividad inhibidora CI_{50}

La velocidad de degradación del sustrato en cada pocillo se aplicó a una curva estándar preparada usando la serie de dilución de la solución de TAFIa para calcular la actividad de TAFIa. La concentración inhibidora al 50 % (CI_{50}) se calculó basándose en la correlación entre la concentración del compuesto de prueba y la actividad TAFIa. El compuesto A (compuesto de ejemplo 7 en el folleto de publicación internacional n.º WO 2002/014285) se usó como un control. Los resultados se muestran en la Tabla 3.

15

[Tabla 3] Actividad inhibidora de la enzima TAFIa

Ejemplo n.º	MAFIA CI_{50} (µM)
1	0,021
2	0,0083
3	0,0088
4	0,014
5	0,036
6	0,021
7	0,026
8	0,019
9	0,018
10	0,021
11	0,014
12	0,025
13	0,012
14	0,013
15 (forma 2R)	>0,10
15 (forma 2S)	0,0078
24	0,0081
25	0,0070
26	0,021
33	0,0075
34 (forma 2R,4S)	0,034
34 (forma 2S,4S)	0,0054
35 (forma 2R,4R)	>0,10
35 (forma 2S,4R)	0,0051
36	0,010
37	0,019
38	0,0098
39	0,0093
40	0,0026
Compuesto A	0,034

El compuesto de la presente invención presenta una actividad inhibitoria de TAFIa excelente y es útil como fármaco farmacéutico para el tratamiento de infarto de miocardio, angina de pecho, síndrome coronario agudo, infarto cerebral, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, oclusión arterial periférica, septicemia, síndrome de coagulación intravascular diseminada o fibrosis pulmonar.

20

[Ejemplo de prueba 2] Evaluación de actividad de mejora de la fibrinólisis mediante medición de tiempo de lisis de coágulos de plasma

A una placa de 96 pocillos, se añadieron 20 µl/pocillo de HBS, 50 µl/pocillo de plasma humano normal, 10 µl/well de solución de compuesto (la solución de compuesto se preparó disolviendo el compuesto en HBS, seguido de una dilución en serie con su tampón), y 10 µl/pocillos de tPA (Activacin (Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd.) se ajustó a 600.000 U/ml con una solución de lisis incluida en el mismo, seguido por una dilución con HBS) y la mezcla se agitó. Entonces, se añadió al mismo la solución de reacción A de 10 µl/pocillos (13,8 U/ml trombina humana, 170 mM CaCl₂, y 0.9 U/ml trombomodulina) y la mezcla se agitó de nuevo. La absorbencia a 405 nm se midió usando un lector de placa a intervalos de 30 segundos, con la temperatura mantenida a 37 °C para medir el grado de coagulación. En cambio en absorbencia, un punto en tiempo cuando cada pocillo presentó absorbencia más cercana a una media (ABS-ave: [(ABS-máx) - (ABS-min)] / 2) de una absorbencia máxima (ABS-máx) y la absorbencia mínima (ABS-min) en el proceso de fibrinólisis se definió como tiempo de lisis 1/2 (1/2 LT) y se usó como la actividad fibrinolítica de cada pocillo. Una concentración que logra el 50 % del 1/2 LT se calculó como EC₅₀ a partir de la relación entre la concentración de la sustancia de prueba y el 1/2 LT. El compuesto A (compuesto de ejemplo 7 en el folleto de publicación internacional n.º WO 2002/014285) se usó como un control. Los resultados se muestran en la Tabla 4.

[Tabla 4] Actividad de mejora de fibrinólisis

Ejemplo	Lisis de coagulación de plasma EC ₅₀ (nM)
15 (forma 2S)	12
Compuesto A	65

El compuesto de la presente invención presenta una actividad de mejora de fibrinólisis excelente y es útil como fármaco farmacéutico para el tratamiento de infarto de miocardio, angina de pecho, síndrome coronario agudo, infarto cerebral, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, oclusión arterial periférica, septicemia, síndrome de coagulación intravascular diseminada o fibrosis pulmonar.

[Ejemplo de prueba 3] Evaluación de actividad de mejora de fibrinólisis en modelos de ratas de tromboembolismo

Se usaron ratas Wistar (compradas en Japón SLC, Inc.). En cualquier momento, se administró oralmente una sustancia de prueba preparada con un 0,5 % de solución de metilcelulosa al mismo o una sustancia de prueba preparada con salina se administró de forma intravenosa al mismo. Cuarenta minutos o cuatro horas después, un reactivo PT (Thromboplastin C plus, Sysmex Corp.) ajustado a 2,25 U/ml con salina se inyectó continuamente (16,8 ml/kg/hr x 20 min) desde las venas yugulares con anestesia tiopental. Un grupo administrado de inhibidor de TFIIa con dosis excesiva se seleccionó como un grupo de control positivo. Cuarenta y cinco minutos después del inicio del tratamiento de reactivo PT, se recogió sangre de las venas yugulares usando un ácido cítrico para obtener plasma. La cantidad de dímero D contenido en el plasma se midió usando un analizador de coagulación ACL-9000 o ACL-TOP500CTS. Se calculó su relación al valor medio del grupo de control positivo y el ED₅₀ se calculó como una dosis que aumentaba el dímero D en un 50 %.

El compuesto de la presente invención presenta una fibrinólisis excelente que mejora la actividad *in vivo* y es útil como fármaco farmacéutico para el tratamiento de infarto de miocardio, angina de pecho, síndrome coronario agudo, infarto cerebral, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, oclusión arterial periférica, septicemia, síndrome de coagulación intravascular diseminada o fibrosis pulmonar.

(Ejemplo de preparación 1) Cápsula dura

Cada una de las carcasas de cápsula de gelatina dura estándar separable en dos partes se rellena con 100 mg del compuesto del Ejemplo 1 en forma en polvo, 150 mg de lactosa, 50 mg de celulosa y 6 mg de estereato de magnesio para preparar cápsulas unitarias, que se lavan a continuación y después se secan.

(Ejemplo de preparación 2) Cápsula blanda

Una mezcla del compuesto del Ejemplo 2 contenido en una sustancia de aceite digestible, por ejemplo, aceite de soja, aceite de algodón o aceite de oliva, se prepara e inyecta dentro de una gelatina usando una bomba de desplazamiento positivo para obtener cápsulas blandas que contienen 100 mg del principio activo. Estas cápsulas blandas se lavan y a continuación se secan.

(Ejemplo de preparación 3) Comprimido

Cada comprimido se prepara de acuerdo con un procedimiento convencional usando 100 mg del compuesto del Ejemplo 3, 0,2 mg de dióxido de silicio coloidal, 5 mg de estearato de magnesio, 275 mg de celulosa microcristalina, 11 mg de almidón y 98,8 mg de lactosa.

Si se desea, se aplica un recubrimiento al comprimido.

(Ejemplo de preparación 4) Suspensión

Se producen 5 ml de una suspensión para contener 100 mg del compuesto del Ejemplo 4 en forma de polvo fino, 100 mg de carboxi metilcelulosa sódica, 5 mg de benzoato sódico, 1,0 g de una solución de sorbitol (Farmacopea japonesa) y 0,025 ml de vainilina.

5 (Ejemplo de preparación 5) Crema

Se mezclan 100 mg del compuesto del Ejemplo 5 en forma de polvo fino en 5 g de una crema que contiene vaselina de color blanco al 40 %, cera microcristalina al 3 %, lanolina al 10 %, Span-20 al 5 %, Tween-20 al 0,3 % y agua al 41,7 % para producir una crema.

(Ejemplo de preparación 6) Inyección

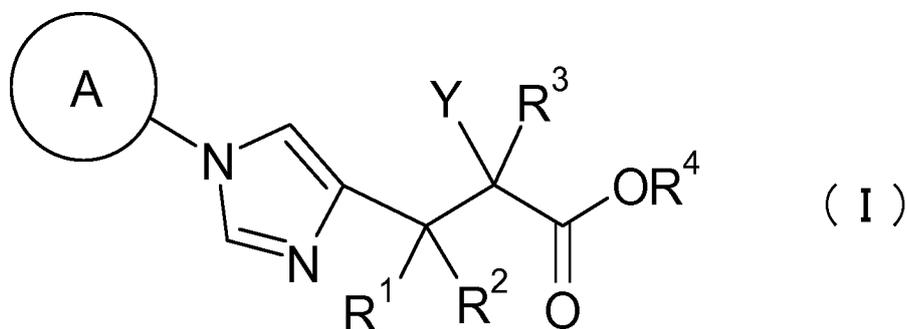
10 El 1,5 % en peso del compuesto del Ejemplo 6 se agita en el 10 % en peso de propilenglicol, se ajusta posteriormente a un volumen dado con agua inyectable y después se esteriliza para preparar una inyección.

Aplicabilidad industrial

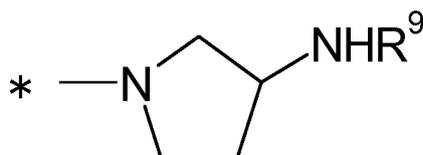
15 Un derivado imidazólico de cicloalquilo sustituido de la presente invención representado mediante la fórmula general (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tiene una actividad inhibitoria de enzimas de TAFIa excelente y es útil como fármaco terapéutico para infarto de miocardio, angina de pecho, síndrome coronario agudo, infarto cerebral, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, oclusión arterial periférica, septicemia, síndrome de coagulación intravascular diseminada, fibrosis pulmonar, o similar, o como fármaco terapéutico para una enfermedad derivada de un tromboembolismo.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula general (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



5 en la que A representa un grupo cicloalquilo C3 a C12 que puede sustituirse con uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados entre un grupo flúor, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C1 a C6, un grupo alcoxi C1 a C6, un grupo arilo y un grupo heterociclilo; R¹, R² y R³ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo de flúor o un grupo alquilo C1 a C6; R⁴ representa un átomo de hidrógeno o un grupo profármaco; e Y representa un grupo: -CH₂-CHR⁵-CH₂-NHR⁶ en el que R⁵ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1 a C6 o un grupo alcoxi C1 a C6 y R⁶ representa un átomo de hidrógeno o un grupo profármaco; -O-CHR⁷-CH₂-NHR⁸ en el que R⁷ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1 a C6 o un grupo alcoxi C1 a C6 y R⁸ representa un átomo de hidrógeno o un grupo profármaco; o



15 en la que R⁹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo profármaco y * representa la posición para la sustitución, en el que el grupo profármaco representado por R⁴ es un grupo [(isopropoxicarbonil)oxi]etilo; un grupo alquilo C1 a C6 que puede sustituirse con uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados entre un grupo alcanoilo C2 a C6, un grupo (cicloalquilo C3 a C6)carbonilo y un grupo arilo; o un grupo heterocicliloalquilo que puede sustituirse con uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados entre un grupo oxo y un grupo alquilo C1 a C6; y en la que el grupo profármaco representado por R⁶, R⁸ o R⁹ es un grupo alcanoilo C1 a C6 que puede sustituirse con uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados entre un grupo amino, un grupo halogeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxi, un grupo carbamoilo, un grupo alcoxi C1 a C6, un grupo arilo y un grupo heterociclilo; un grupo (alcoxi C1 a C6)carbonilo que puede sustituirse con uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados entre un grupo alquilo C1 a C6, un grupo alcanoilo C2 a C6, un grupo (cicloalquilo C3 a C6)carbonilo y un grupo arilo; o un grupo heterocicliloalquilocarbonilo que puede sustituirse con uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados entre un grupo oxo y un grupo alquilo C1 a C6.

25 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que A es un grupo ciclobutilo, un grupo ciclohexilo, un grupo cicloheptilo, un grupo biciclo[3.1.0]hexilo, un grupo biciclo[2.2.1]heptilo o un grupo adamantilo, cada uno de los cuales puede sustituirse con uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados entre un grupo de flúor, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C1 a C6, un grupo alcoxi C1 a C6, un grupo arilo y un grupo heterociclilo.

30 3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que A es un grupo ciclobutilo, un grupo ciclohexilo, un grupo cicloheptilo, un grupo biciclo[3.1.0]hexilo, un grupo biciclo[2.2.1]heptilo o un grupo adamantilo, cada uno de los cuales puede sustituirse con uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados entre un grupo hidroxilo, un grupo metilo y un grupo etilo.

35 4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que A es un grupo ciclohexilo que puede sustituirse con uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados entre un grupo de flúor, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C1 a C6, un grupo alcoxi C1 a C6, un grupo arilo y un grupo heterociclilo.

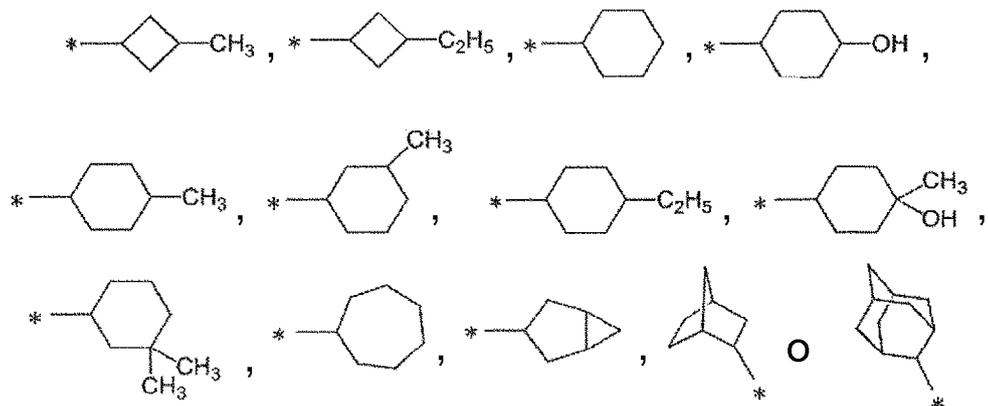
5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que A es un grupo cicloalquilo C3 a C12 sustituido con uno o dos grupos alquilo C1 a C6 idénticos o diferentes.

40 6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que A es un grupo cicloalquilo C3 a C12 sustituido con un grupo metilo o un grupo etilo.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que A es un grupo ciclohexilo sustituido con uno o dos grupos alquilo C1 a C6 idénticos o diferentes.

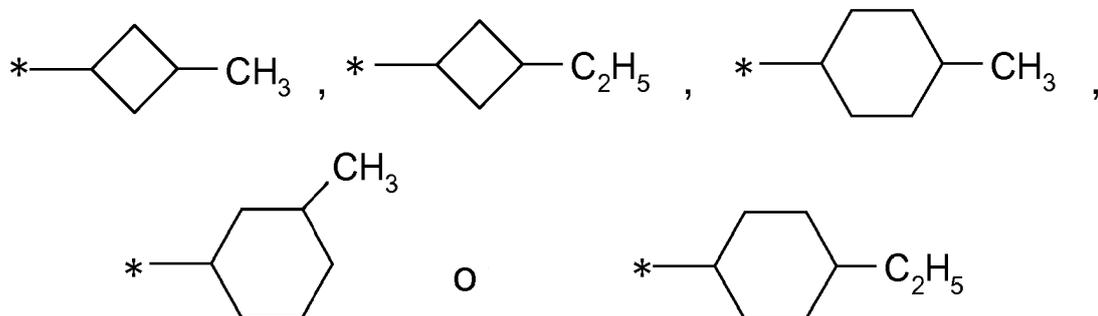
8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que A es un grupo ciclohexilo sustituido con un grupo metilo o un grupo etilo.

5 9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que A es un grupo:



en las que * representa la posición para la sustitución.

10 10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que A es un grupo:



en las que * representa la posición para la sustitución.

15 11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que A es el grupo:



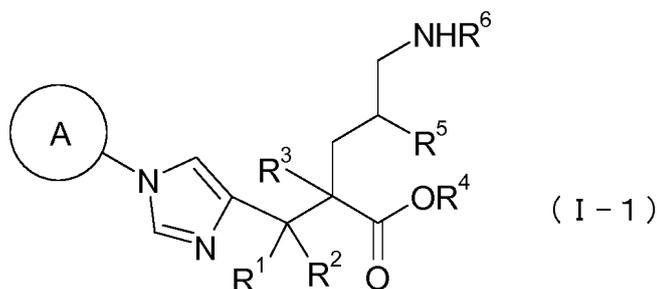
en la que * representa la posición para la sustitución.

20 12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 11 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que A es el grupo:



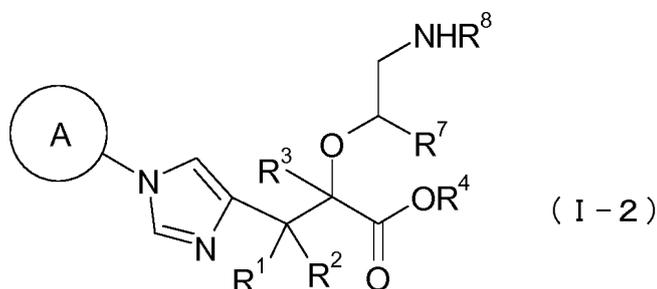
en la que * representa la posición para la sustitución.

13. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 representado por la fórmula general (I-1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en la que R⁵ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1 a C6 o un grupo alcoxi C1 a C6 y R⁶ representa un átomo de hidrógeno o un grupo profármaco como se ha definido en la reivindicación 1.

- 5 14. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 representado por la fórmula general (I-2) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en la que R⁷ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1 a C6 o un grupo alcoxi C1 a C6 y R⁸ representa un átomo de hidrógeno o un grupo profármaco como se ha definido en la reivindicación 1.

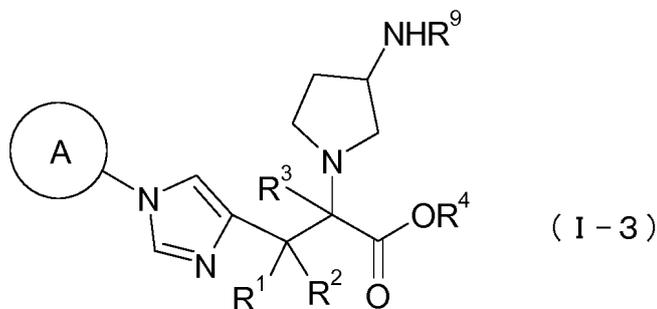
- 10 15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 13 o 14 o una sal farmacéuticamente aceptable, en el que R⁵ o R⁷ representa un átomo de hidrógeno.

16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 13, 14 o 15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁶ o R⁸ representa un átomo de hidrógeno.

17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 13, 14 o 15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁶ o R⁸ representa un grupo profármaco como se ha definido en la reivindicación 1.

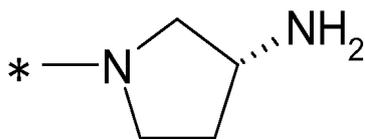
- 15 18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 17 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁶ es un grupo profármaco seleccionado entre el grupo que consiste en un grupo fenilalanilo, un grupo L-norleucilo, un grupo [(5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi]carbonilo, un grupo [1-(isobutiloxi)etoxi]carbonilo, un grupo [1-(2,2-dimetilpropanoiloxi)etoxi]carbonilo, grupo ((1-[(ciclohexilcarbonil)oxi]etoxi]carbonilo y un grupo (1-acetoxietoxi)carbonilo.

- 20 19. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 representado por la fórmula general (I-3) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



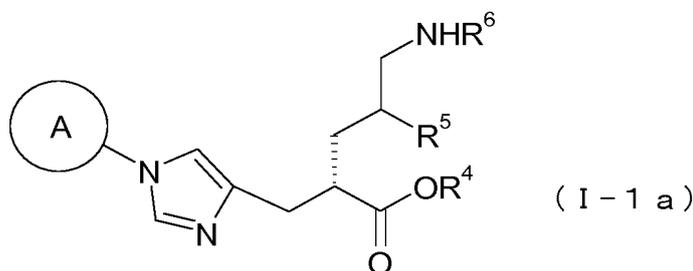
en la que R⁹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo profármaco como se ha definido en la reivindicación 1, y * representa la posición para la sustitución.

- 25 20. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Y es el grupo:



en la que * representa la posición para la sustitución.

21. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que todos, R^1 , R^2 y R^3 son un átomo de hidrógeno.
- 5 22. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^4 es un átomo de hidrógeno.
23. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^4 es un grupo profármaco como se ha definido en la reivindicación 1.
- 10 24. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 23 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el grupo profármaco representado por R^4 es un grupo bencilo o un grupo [(isopropoxicarbonil)oxi]etilo.
- 15 25. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 13 o 14 o una sal farmacéuticamente aceptable, en el que A es un grupo ciclobutilo, un grupo ciclohexilo, un grupo cicloheptilo, un grupo biciclo[3.1.0]hexilo, un grupo biciclo[2.2.1]heptilo o un grupo adamantilo, cada uno de los cuales puede sustituirse con uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados entre un grupo hidroxilo, un grupo metilo y un grupo etilo; todos de R^1 , R^2 y R^3 son un átomo de hidrógeno; R^4 es un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo C1 a C6 que puede sustituirse con uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados entre un grupo alcaniloxi C2 a C6, un grupo (cicloalquilo C3 a C6)carboniloxi y un grupo arilo; o un grupo heterociclilalquilo que puede sustituirse con uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados entre un grupo oxo y un grupo alquilo C1 a C6; R^5 o R^7 es un átomo de hidrógeno; y R^6 o R^8 es un átomo de hidrógeno; un grupo alcanilo C1 a C6 que puede sustituirse con uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados entre un grupo amino, un grupo halogeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxi, un grupo carbamoilo, un grupo alcoxi C1 a C6, un grupo arilo y un grupo heterociclilo; un grupo (alcoxi C1 a C6)carbonilo que puede sustituirse con uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados entre un grupo alquilo C1 a C6, un grupo alcaniloxi C2 a C6, un grupo (cicloalquilo C3 a C6)carboniloxi y un grupo arilo; o un grupo heterociclilalquilocarbonilo que puede sustituirse con uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados entre un grupo oxo y un grupo alquilo C1 a C6.
- 20 26. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 13 o 14 o una sal farmacéuticamente aceptable, en el que A es un grupo ciclohexilo sustituido con uno o dos grupos alquilo C1 a C6 idénticos o diferentes; todos de R^1 , R^2 y R^3 son un átomo de hidrógeno; R^4 es un átomo de hidrógeno, un grupo bencilo o un grupo [(isopropoxicarbonil)oxi]etilo; R^5 o R^7 es un átomo de hidrógeno; y R^6 o R^8 es un átomo de hidrógeno, o R^6 es un grupo fenilalanilo, un grupo L-norleucilo, un grupo [(5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi]carbonilo, un grupo [1-(isobutiriloxi)etoxi]carbonilo, un grupo [1-(2,2-dimetilpropanoiloxi)etoxi]carbonilo, un grupo ({1-[(ciclohexilcarbonil)oxi]etoxi}carbonilo) o un grupo (1-acetoxietoxi)carbonilo.
- 25 27. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 13 representado por la fórmula general (I-1a) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



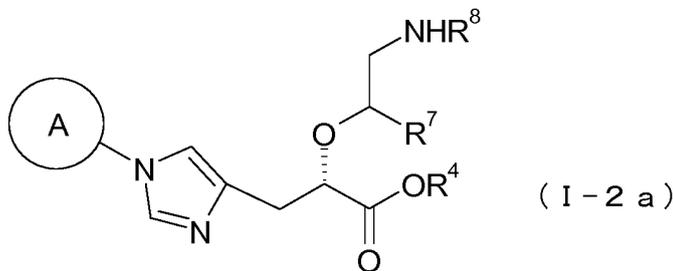
- 35 en la que A representa un grupo ciclobutilo, un grupo ciclohexilo, un grupo cicloheptilo, un grupo biciclo[3.1.0]hexilo, un grupo biciclo[2.2.1]heptilo o un grupo adamantilo, cada uno de los cuales puede sustituirse con uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados entre un grupo hidroxilo, un grupo metilo y un grupo etilo; R^4 representa un átomo de hidrógeno; un grupo [(isopropoxicarbonil)oxi]etilo; un grupo alquilo C1 a C6 que puede sustituirse con uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados entre un grupo alcaniloxi C2 a C6, un grupo (cicloalquilo C3 a C6)carboniloxi y un grupo arilo; o un grupo heterociclilalquilo que puede sustituirse con uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados entre un grupo oxo y un grupo alquilo C1 a C6; R^5 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1 a C6 o un grupo alcoxi C1 a C6; y R^6 representa un átomo de hidrógeno; un grupo alcanilo C1 a C6 que puede sustituirse con uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados entre un grupo amino, un grupo halogeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxi, un grupo carbamoilo, un grupo alcoxi C1 a C6, un grupo arilo y un
- 40
- 45

grupo heterociclilo; un grupo (alcoxi C1 a C6)carbonilo que puede sustituirse con uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados entre un grupo alquilo C1 a C6, un grupo alcanoiloxi C2 a C6, un grupo (cicloalquilo C3 a C6)carboniloxi y un grupo arilo; o un grupo heterocicilalquiloxycarbonilo que puede sustituirse con uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados entre un grupo oxo y un grupo alquilo C1 a C6.

5 28. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 27 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que A es un grupo ciclohexilo sustituido con uno o dos grupos alquilo C1 a C6 idénticos o diferentes; todos de R¹, R² y R³ son un átomo de hidrógeno; R⁴ es un átomo de hidrógeno, un grupo bencilo o un grupo [(isopropoxicarbonil)oxi]etilo; R⁵ es un átomo de hidrógeno; y R⁶ es un átomo de hidrógeno, un grupo fenilalanilo, un grupo L-norleucilo, un grupo [(5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi]carbonilo, un grupo [1-(isobutiriloxi)etoxi]carbonilo, un grupo [1-(2,2-dimetilpropanoiloxi)etoxi]carbonilo, un grupo ({1-[(ciclohexilcarbonil)oxi]etoxi}carbonilo) o un grupo (1-acetoxietoxi)carbonilo.

29. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 28 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que A es un grupo ciclohexilo sustituido con un grupo metilo o un grupo etilo; y todos de R⁴, R⁵ y R⁶ son un átomo de hidrógeno.

15 30. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 14 representado por la fórmula general (I-2a) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en la que A representa un grupo ciclobutilo, un grupo ciclohexilo, un grupo cicloheptilo, un grupo biciclo[3.1.0]hexilo, un grupo biciclo[2.2.1]heptilo o un grupo adamantilo, cada uno de los cuales puede sustituirse con uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados entre un grupo hidroxilo, un grupo metilo y un grupo etilo; R⁴ representa un grupo [(isopropoxicarbonil)oxi]etilo; un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo C1 a C6 que puede sustituirse con uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados entre un grupo alcanoiloxi C2 a C6, un grupo (cicloalquilo C3 a C6)carboniloxi y un grupo arilo; o un grupo heterocicilalquilo que puede sustituirse con uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados entre un grupo oxo y un grupo alquilo C1 a C6; R⁷ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1 a C6 o un grupo alcoxi C1 a C6; y R⁸ representa un átomo de hidrógeno o un grupo profármaco como se ha definido en la reivindicación 1.

31. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 30 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que A es un grupo ciclohexilo sustituido con uno o dos grupos alquilo C1 a C6 idénticos o diferentes; todos de R¹, R² y R³ son un átomo de hidrógeno; R⁴ es un átomo de hidrógeno, un grupo bencilo o un grupo [(isopropoxicarbonil)oxi]etilo; R⁷ es un átomo de hidrógeno; y R⁸ es un átomo de hidrógeno, un grupo alcanoil C1 a C6 que puede sustituirse con uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados entre un grupo amino, un grupo halogeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxi, un grupo carbamoilo, un grupo alcoxi C1 a C6, un grupo arilo y un grupo heterociclilo, un grupo (alcoxi C1 a C6)carbonilo que puede sustituirse con uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados entre un grupo alquilo C1 a C6, un grupo alcanoiloxi C2 a C6, un grupo (cicloalquilo C3 a C6)carboniloxi y un grupo arilo, o un grupo heterocicilalquiloxycarbonilo que puede sustituirse con uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados entre un grupo oxo y un grupo alquilo C1 a C6.

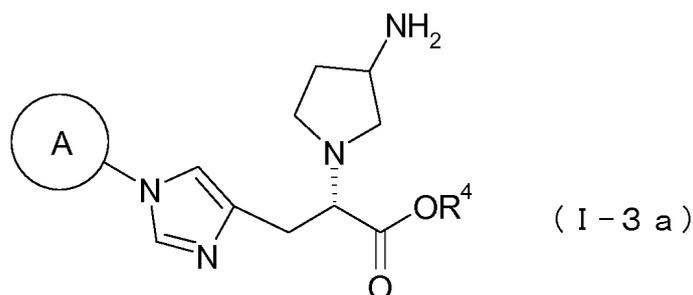
32. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 31 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que A es un grupo ciclohexilo sustituido con un grupo metilo o un grupo etilo; y todos de R⁴, R⁷ y R⁸ son un átomo de hidrógeno.

40 33. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 19 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que A es un grupo ciclobutilo, un grupo ciclohexilo, un grupo cicloheptilo, un grupo biciclo[3.1.0]hexilo, un grupo biciclo[2.2.1]heptilo o un grupo adamantilo, cada uno de los cuales puede sustituirse con uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados entre un grupo hidroxilo, un grupo metilo y un grupo etilo; todos de R¹, R² y R³ son un átomo de hidrógeno; R⁴ es un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo C1 a C6 que puede sustituirse con uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados entre un grupo alcanoiloxi C2 a C6, un grupo (cicloalquilo C3 a C6)carboniloxi y un grupo arilo; o un grupo heterocicilalquilo que puede sustituirse con uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados entre un grupo oxo y un grupo alquilo C1 a C6; y R⁹ es un átomo de hidrógeno; un grupo alcanoil C1 a C6 que puede sustituirse con uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados entre un grupo amino, un grupo halogeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxi, un grupo carbamoilo, un grupo alcoxi C1 a C6, un grupo arilo y un grupo heterociclilo; un grupo (alcoxi C1 a C6)carbonilo que puede sustituirse con uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados entre un grupo alquilo C1 a C6, un grupo alcanoiloxi C2 a C6, un grupo

(cicloalquilo C3 a C6)carboniloxi y un grupo arilo; o un grupo heterociclilalquilocarbonilo que puede sustituirse con uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados entre un grupo oxo y un grupo alquilo C1 a C6.

34. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 19 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que A es un grupo ciclohexilo sustituido con uno o dos grupos alquilo C1 a C6 idénticos o diferentes; todos de R¹, R² y R³ son un átomo de hidrógeno; R⁴ es un átomo de hidrógeno, un grupo bencilo o un grupo [(isopropoxicarbonil)oxi]etilo; y R⁹ es un átomo de hidrógeno.

35. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 33 o 34 representado por la fórmula general (I-3a) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



36. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 35 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que A es un grupo ciclohexilo sustituido con un grupo metilo o un grupo etilo; y R⁴ es un átomo de hidrógeno.

37. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en

- ácido 5-amino-2-[(1-ciclohexil-1H-imidazol-4-il)metil]valérico,
 ácido 5-amino-2-[[1-(4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico,
 ácido 5-amino-2-[[1-(4-etilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico,
 ácido 5-amino-2-[[1-(3-etilciclobutil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico,
 ácido 5-amino-2-[[1-(3-metilciclobutil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico,
 ácido 5-amino-2-[[1-(1R,3s,5S)-biciclo[3.1.0]hexan-3-il]-1H-imidazol-4-il]metil]valérico,
 ácido 5-amino-2-[[1-(4-hidroxiciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico,
 ácido 5-amino-2-[[1-(4-hidroxi-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico,
 ácido 5-amino-2-[[1-(3-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico,
 ácido 5-amino-2-[(1-cicloheptil-1H-imidazol-4-il)metil]valérico,
 ácido 5-amino-2-[[1-[exo-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-1H-imidazol-4-il]metil]valérico,
 ácido 5-amino-2-[[1-[endo-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-1H-imidazol-4-il]metil]valérico,
 ácido 2-[[1-adamantan-2-il-1H-imidazol-4-il]metil]-5-aminovalérico,
 ácido 5-amino-2-[[1-(4-fenoxiciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico,
 5-amino-2-[[1-(4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valerato de bencilo,
 ácido 2-[[1-(4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]-5-(L-fenilalanilamino)valérico,
 ácido 2-[[1-(4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]-5-(L-norleucilamino)valérico,
 ácido 2-[[1-(4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]-5-[[5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il]metoxi]carbonil]amino]valérico,
 ácido 5-[[1-(isobutiriloxi)etoxi]carbonil]amino-2-[[1-(4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico,
 5-[[1-(isobutiriloxi)etoxi]carbonil]amino-2-[[1-(4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valerato de 1-
 [(isopropoxicarbonil)oxi]etilo,
 ácido 5-[[1-(2,2-dimetilpropanoiloxi)etoxi]carbonil]amino-2-[[1-(4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico,
 ácido 5-[[1-[(ciclohexilcarbonil)oxi]etoxi]carbonil]amino-2-[[1-(4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico,
 ácido 2-(2-aminoetoxi)-3-[1-(4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]propiónico,
 ácido 2-[(1R)-2-amino-1-metiletox]-3-[1-(4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]propiónico y
 ácido 2-[(3S)-3-aminopirrolidin-1-il]-3-[1-(4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]propiónico.

38. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:

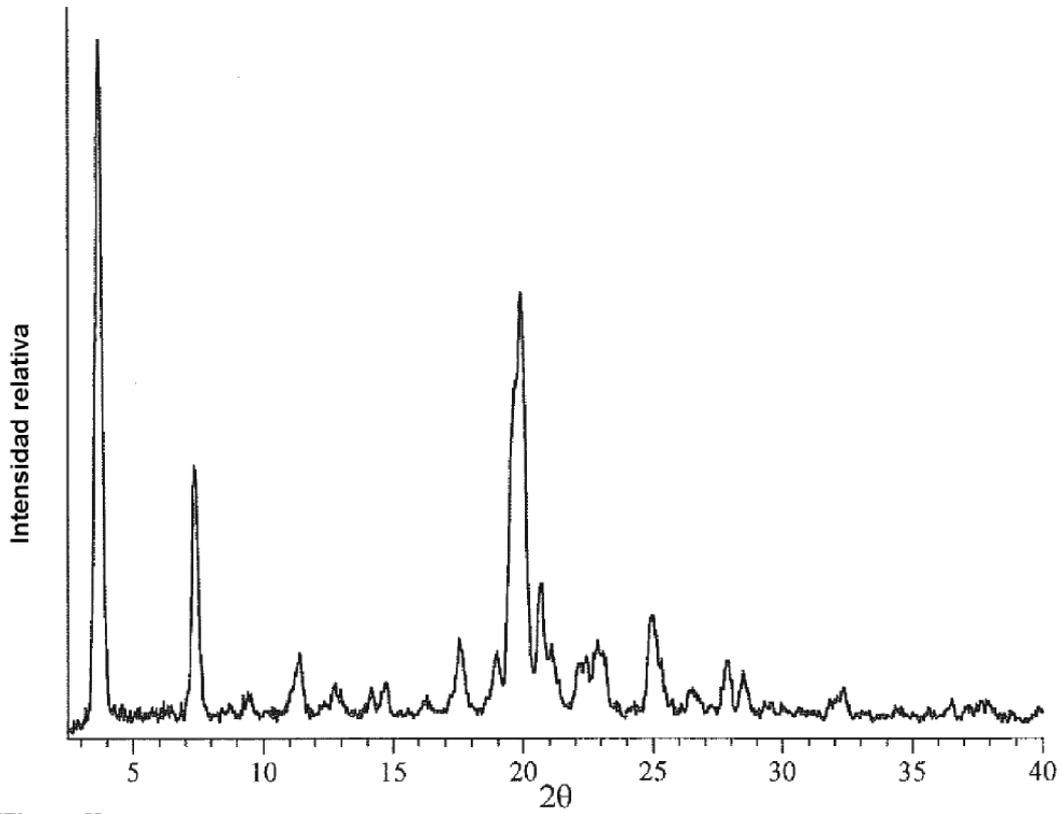
- ácido (2S)-2-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]-5-[[5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il]metoxi]carbonil]amino]valérico,
 ácido (2S)-5-[[1-(isobutiriloxi)etoxi]carbonil]amino-2-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico,
 (2S)-5-[[1-(isobutiriloxi)etoxi]carbonil]amino-2-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valerato de 1-
 [(isopropoxicarbonil)oxi]etilo,
 ácido (2S)-5-[[1-(2,2-dimetilpropanoiloxi)etoxi]carbonil]amino-2-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico,

- ácido (2S)-5-(((1-((ciclohexilcarbonyl)oxi)etoxi)carbonyl)amino)-2-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico,
 ácido (2S)-5-(((1-acetoxietoxi)carbonyl)amino)-2-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico,
 5 ácido (2S)-2-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]-5-(((2-metilpropanoil)oxi)metoxi)carbonyl)amino]valérico,
 ácido (2S)-5-(((2,2-dimetilpropanoil)oxi)metiloxi)carbonyl)amino)-2-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico,
 ácido (2S)-5-(((ciclohexilcarbonyl)oxi)metoxi)carbonyl)amino)-2-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico,
 10 ácido (2S)-5-(((acetiloxi)metoxi)carbonyl)amino)-2-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico
 y
 ácido (2S)-5-(((1R)-1-(isobutiriloxi)etoxi)carbonyl)amino)-2-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico.
39. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto es ácido (2S)-5-(((1R)-1-(isobutiriloxi)etoxi)carbonyl)amino)-2-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico.
40. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es ácido 5-amino-2-[[1-(4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
41. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es ácido 5-amino-2-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
42. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es ácido (2S)-5-amino-2-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
43. Una sal farmacológicamente aceptable del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 42, en el que la sal farmacológicamente aceptable es p-toluenosulfonato o bencenosulfonato.
44. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es ácido (2S)-5-amino-2-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico.
45. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es bencenosulfonato del ácido (2S)-5-amino-2-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico.
46. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto p-toluenosulfonato del ácido (2S)-5-amino-2-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico.
47. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es anhídrido de p-toluenosulfonato del ácido (2S)-5-amino-2-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico.
48. El anhídrido del p-toluenosulfonato del ácido (2S)-5-amino-2-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico de acuerdo con la reivindicación 47, que está en forma cristalina que presenta picos principales a espaciamentos interplanares d de 23,9, 11,9, 4,5, 4,3 y 3,6 angstroms en difracción de rayos X en polvo obtenida por radiación K α de cobre.
49. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es monohidrato de p-toluenosulfonato del ácido (2S)-5-amino-2-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico.
50. El monohidrato de p-toluenosulfonato del ácido (2S)-5-amino-2-[[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil]valérico de acuerdo con la reivindicación 49, que está en forma cristalina que presenta picos principales a espaciamentos interplanares d de 22,9, 5,0, 4,9, 4,7 y 4,0 angstroms en difracción de rayos X en polvo obtenida por radiación K α de cobre.
51. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 50 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como un fármaco farmacéutico.
52. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 50 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento o prevención de trombosis o embolismo o una secuela del mismo que incluye: síndrome coronario agudo tal como infarto de miocardio y angina de pecho (angina estable y angina no estable); tromboembolismo venoso tal como trombosis venosa profunda y embolia pulmonar; trombosis o embolismo que aparecen en el sistema cardiovascular tras una operación quirúrgica tal como revascularización del vaso, angioplastia, colocación de endoprótesis y cirugía de bypass; trombosis o embolismo tras una operación de reemplazo de articulación artificial tal como una operación de reemplazo de articulación de la rodilla y una operación de reemplazo de la articulación de la cadera; enfermedad intravascular relacionada con una inflamación tal como septicemia o síndrome de coagulación intravascular diseminada (DIC); enfermedad relacionada o derivada de un trastorno vascular periférico tal como oclusión arterial periférica (PAO), arterioesclerosis y diabetes mellitus;

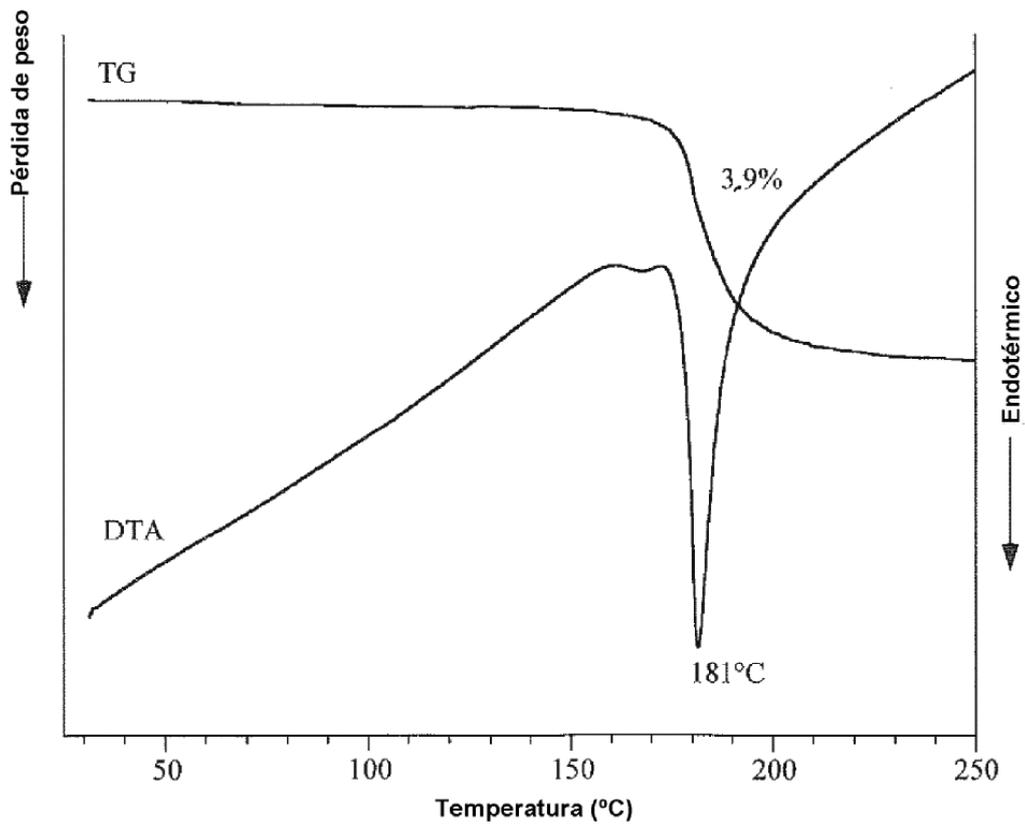
enfermedad relacionada con un tumor tal como cáncer sólido o cáncer sanguíneo; y enfermedad en un órgano atribuida a un trombo o émbolo tal como émbolo pulmonar, infarto cerebral e infarto renal.

- 5 53. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 50 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento o prevención de trombosis o embolismo que incluye: enfermedad causada por el contacto con materia extraña en el cuerpo, incluyendo la materia extraña un dispositivo médico tal como una prótesis de articulación usada en el reemplazo de articulaciones, un catéter vascular, una prótesis sanguínea, una endoprótesis sanguínea y una válvula prostética; y enfermedad causada por contacto entre sangre y dispositivo médico fuera del cuerpo, incluyendo el dispositivo médico una bomba oxigenadora que se usa en operaciones cardíacas y un dispositivo médico que se usa en la hemodiálisis.
- 10 54. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 50 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad relacionada con la trombosis o embolismo o acompañada por la deposición de fibrina o fibrosis que incluye: enfermedad pulmonar como hipertensión pulmonar, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, fibrosis pulmonar e hipertensión pulmonar tromboembólica crónica; enfermedad renal tal como glomerulonefritis (incluida glomerulonefritis aguda, glomerulonefritis crónica, nefritis nefrótica y glomerulonefritis rápida progresiva), infarto renal y nefritis diabética; enfermedad hepática tal como fibrosis hepática, hepatitis y cirrosis hepática; enfermedad ocular asociada con deposición de fibrina en el ojo; disfunción orgánica tras un trasplante o extirpación orgánica; trastorno microcirculatorio causado por microtrombo, incluido microangiopatía trombótica; y enfermedades o síntomas asociados con migración de las células cancerígenas o metástasis.
- 20 55. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 50 para su uso en el tratamiento de infarto de miocardio, angina de pecho, síndrome coronario agudo, infarto cerebral, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, oclusión arterial periférica, septicemia, síndrome de coagulación intravascular diseminada o fibrosis pulmonar.
- 25 56. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 50 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
57. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 50 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de infarto de miocardio, angina de pecho, síndrome coronario agudo, infarto cerebral, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, oclusión arterial periférica, septicemia, síndrome de coagulación intravascular diseminada o fibrosis pulmonar.
- 30 58. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 51 a 55, en el que el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo está formulado para su inyección.
- 35 59. Una composición farmacéutica para su inyección que contiene un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 50 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 40 60. Uso de una composición farmacéutica para su inyección que contiene un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 50 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de infarto de miocardio, angina de pecho, síndrome coronario agudo, infarto cerebral, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, oclusión arterial periférica, septicemia, síndrome de coagulación intravascular diseminada o fibrosis pulmonar.
- 45 61. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 50 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o dos o más fármacos seleccionador a partir de un anticoagulante, un fármaco antiplaquetario, una enzima relacionada con fibrinólisis, un fármaco anticáncer, un fármaco antiinflamatorio, un fármaco antifibrótico, un fármaco hipotensivo, un fármaco de hipertensión antipulmonar y un fármaco inmunosupresivo como principios activos.

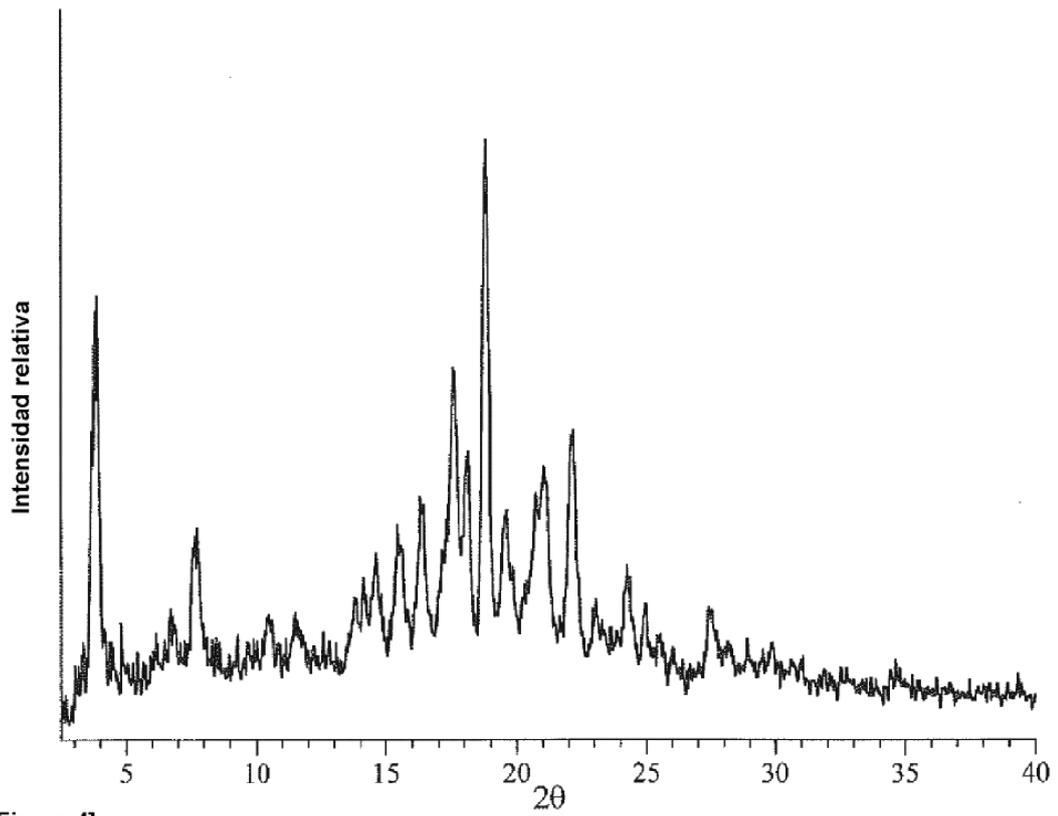
[Figura 1]



[Figura 2]



[Figura 3]



[Figura 4]

