

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 676 289**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 233/90</b>	(2006.01)	<b>C07D 471/04</b>	(2006.01)
<b>C07D 401/12</b>	(2006.01)	<b>C07D 487/04</b>	(2006.01)
<b>C07D 401/14</b>	(2006.01)	<b>C07D 487/08</b>	(2006.01)
<b>C07D 407/12</b>	(2006.01)	<b>C07D 495/04</b>	(2006.01)
<b>C07D 409/06</b>	(2006.01)		
<b>C07D 409/14</b>	(2006.01)		
<b>C07D 413/06</b>	(2006.01)		
<b>C07D 413/14</b>	(2006.01)		
<b>C07D 417/06</b>	(2006.01)		
<b>C07D 417/12</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.06.2009 PCT/JP2009/061438**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **23.12.2009 WO09154300**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.06.2009 E 09766748 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.06.2018 EP 2297114**

54 Título: **Compuesto heterocíclico y su uso**

30 Prioridad:

**19.06.2008 JP 2008161049**  
**13.01.2009 JP 2009004882**

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

**18.07.2018**

73 Titular/es:

**TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED**  
**(100.0%)**  
**1-1 Doshomachi 4-chome Chuo-ku**  
**Osaka-shi, Osaka 541-0045, JP**

72 Inventor/es:

**KUROITA, TAKANOBU;**  
**IMAEDA, YASUHIRO;**  
**IWANAGA, KOUICHI;**  
**TAYA, NAHIRO;**  
**TOKUHARA, HIDEKAZU y**  
**FUKASE, YOSHIYUKI**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

**ES 2 676 289 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Compuesto heterocíclico y su uso

**Campo técnico de la invención**

5 La presente invención se refiere a un compuesto heterocíclico y similares, que tiene una actividad inhibitoria de renina superior y que es útil como un agente para la profilaxis o el tratamiento de la hipertensión, de diversos daños a los órganos atribuibles a la hipertensión, y similares.

**Antecedentes de la invención**

10 La hipertensión es una de las enfermedades representativas relacionadas con el estilo de vida. La hipertensión que no se trata durante un tiempo prolongado provoca una carga pesada sobre el sistema cardiovascular y da por resultado un avance de la arterioesclerosis, causando así varios trastornos en órganos importantes, tales como hemorragia cerebral, infarto cerebral, insuficiencia cardíaca, angina de pecho, infarto de miocardio, insuficiencia renal y similares. Por consiguiente, el propósito de tratar la hipertensión no es sólo disminuir la presión sanguínea, sino también mejorar y/o prevenir los trastornos en órganos importantes incluyendo el cerebro, el corazón y el riñón, mediante el control de la presión sanguínea. Como un método de tratamiento de la hipertensión, se encuentran disponibles tratamientos fundamentales basados en la mejora del estilo de vida, tales como terapia dietética, terapia de ejercicio y similares, así como también un intento de controlar la presión sanguínea mediante intervención farmacéutica positiva.

15 El sistema de renina–angiotensina (RA) es un sistema de biosíntesis de angiotensina II (All), que es un factor vasopresor importante y desempeña un importante papel en el control de la presión sanguínea y en la cantidad de fluido corporal. La All presenta un fuerte efecto vasoconstrictor provocado por la intervención de los receptores de All en la membrana celular, aumentando así la presión sanguínea y también promueve la propagación celular o la producción de la matriz extracelular actuando directamente sobre los receptores de All en las células cardíacas o en las células renales. Por lo tanto, se puede esperar que los fármacos que inhiben el aumento de la actividad del sistema de RA tengan una acción reductora de la presión sanguínea así como también una potente acción protectora de los órganos y, por lo tanto, se han realizado hasta ahora investigaciones activas sobre tales fármacos.

20 El método de inhibición de la acción de All se clasifica ampliamente en métodos de inhibición de la biosíntesis de All y métodos de inhibición de la unión de All a los receptores de All. En cuanto a los fármacos que inhiben la biosíntesis de All, ya se han puesto en práctica fármacos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y se está confirmando que tienen una acción de reducción de la presión sanguínea además de un efecto de protección de diversos órganos. Sin embargo, como la ECA es una enzima idéntica a la quininasa II, que es una enzima que degrada la bradiquinina, el fármaco inhibidor de la ECA inhibe la biosíntesis de All así como también la degradación de la bradiquinina. Como resultado, se cree que los fármacos inhibidores de ECA inducen efectos colaterales tales como tos seca, angioedema y similares, los cuales se considera que son causados por la acumulación de bradiquinina.

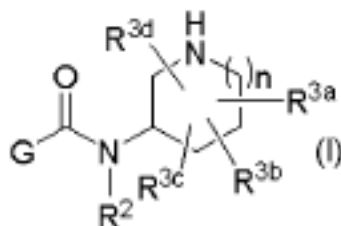
35 Como fármacos que inhiben la unión de All a los receptores de All, se han desarrollado bloqueadores de los receptores de All tipo 1 (BRA). Los BRA tienen el mérito de que pueden inhibir, a nivel del receptor, la acción de All que es biosintetizada no sólo por la ECA sino también por una enzima distinta de ECA, tal como quimasa y similares. Es sabido que la administración de inhibidores de la ECA y de los BRA aumenta la actividad de la renina plasmática (ARP) como un efecto de retroalimentación compensatorio, puesto que estos fármacos actúan sobre una región más periférica del sistema de RA.

40 La renina es una enzima que ocupa una posición en la corriente más alta del sistema de RA y convierte el angiotensinógeno en angiotensina I. Un fármaco inhibidor de renina inhibe el sistema de RA inhibiendo la biosíntesis de All de la misma manera que lo hacen los fármacos inhibidores de ECA y por lo tanto se puede esperar que tenga una acción reductora de la presión sanguínea o un efecto de protección sobre diversos órganos. Puesto que el fármaco inhibidor de renina no tiene influencia sobre el metabolismo de la bradiquinina, se cree que no tiene ningún riesgo de los efectos colaterales tales como tos seca, y similares, que se observan con los fármacos inhibidores de la ECA. Además, mientras que los fármacos inhibidores de la ECA o los BRA aumentan el nivel de la ARP, los fármacos inhibidores de renina son los únicos fármacos que pueden reducir la ARP.

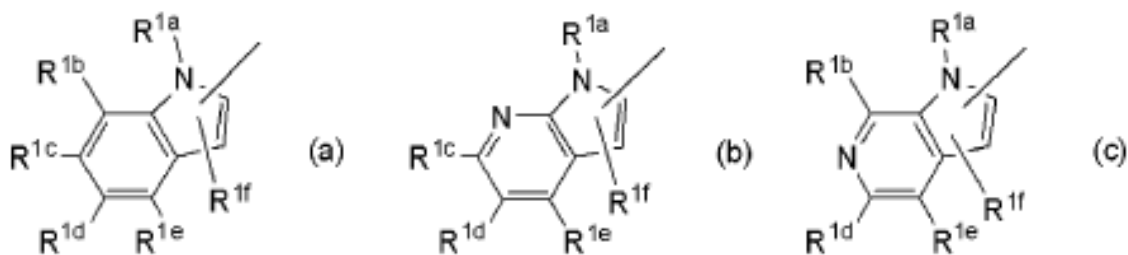
50 Como inhibidores de renina, se ha descrito Aliskiren que se puede administrar oralmente, (Chem. Biol., 2000, vol. 7, page 493–504; Hypertension, 2003, vol. 42, page 1137–1143; J. Hypertens., 2005, vol. 23, page 417–426 etc.).

Como otros inhibidores de renina, se han descrito los siguientes compuestos.

(1) Un compuesto representado por la fórmula



en donde G es cualquiera de los grupos representados por las siguientes fórmulas (a) a (c)



5                      R<sup>1a</sup> es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, un grupo alqueno C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido, un grupo alquino C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub> opcionalmente sustituido, un grupo cicloalqueno C<sub>5-6</sub> opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilalquilo C<sub>1-4</sub> monocíclico o policíclico de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

10                      R<sup>1b</sup>, R<sup>1c</sup>, R<sup>1d</sup> y R<sup>1e</sup> son iguales o diferentes y cada uno es, de modo independiente, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo formilo, un grupo carboxi, un grupo ciano, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, un grupo alqueno C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido, un grupo alquino C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub> opcionalmente sustituido, un grupo cicloalqueno C<sub>5-6</sub> opcionalmente sustituido, un grupo arilo C<sub>6-10</sub> opcionalmente sustituido, un grupo aralquilo C<sub>7-14</sub> opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo monocíclico o policíclico de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilalquilo C<sub>1-4</sub> monocíclico o policíclico de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico saturado opcionalmente sustituido, un grupo alquil C<sub>1-6</sub>-tio opcionalmente sustituido, un grupo alquil C<sub>1-6</sub>-sulfinilo opcionalmente sustituido, un grupo alquil C<sub>1-6</sub>-sulfonilo opcionalmente sustituido, un grupo aril C<sub>6-10</sub>-tio opcionalmente sustituido, un grupo aril C<sub>6-10</sub>-sulfinilo opcionalmente sustituido, un grupo aril C<sub>6-10</sub>-sulfonilo opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, un grupo alquil C<sub>3-6</sub>-oxi opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquil C<sub>3-6</sub>-oxi opcionalmente sustituido, un grupo aril C<sub>6-10</sub>-oxi opcionalmente sustituido, un grupo aralquil C<sub>7-14</sub>-oxi opcionalmente sustituido, un grupo heteroariloxi monocíclico o policíclico de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilalquil C<sub>1-4</sub>-oxi monocíclico o policíclico de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, un grupo amino opcionalmente sustituido, un grupo aminocarbonilo opcionalmente sustituido, un grupo aminocarboniloxi opcionalmente sustituido, un grupo aminosulfonilo opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquil C<sub>3-6</sub>-oxicarbonilo opcionalmente sustituido, un grupo alquil C<sub>1-4</sub>-carbonilo opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquil C<sub>3-6</sub>-carbonilo opcionalmente sustituido, un grupo aril C<sub>6-10</sub>-carbonilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilcarbonilo monocíclico o policíclico de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido; R<sup>1f</sup> es

30                      un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, un grupo alqueno C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido, un grupo alquino C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub> opcionalmente sustituido, un grupo cicloalqueno C<sub>5-6</sub> opcionalmente sustituido, un grupo arilo C<sub>6-10</sub> opcionalmente sustituido, un grupo aralquilo C<sub>7-14</sub> opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo monocíclico o policíclico de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilalquilo C<sub>1-4</sub> monocíclico o policíclico de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico saturado opcionalmente sustituido, un grupo alquil C<sub>1-6</sub>-tio opcionalmente sustituido, un grupo alquil C<sub>1-6</sub>-sulfinilo opcionalmente sustituido, un grupo alquil C<sub>1-6</sub>-sulfonilo opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, un grupo alquil C<sub>3-6</sub>-oxi opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquil C<sub>3-6</sub>-oxi opcionalmente sustituido, un grupo aril C<sub>6-10</sub>-oxi opcionalmente sustituido, un grupo aralquil C<sub>7-14</sub>-oxi opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilalquil C<sub>1-4</sub>-oxi monocíclico o policíclico de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, un grupo amino opcionalmente sustituido, un grupo aminocarbonilo opcionalmente sustituido, un grupo aminosulfonilo opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub>-carbonilo opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquil C<sub>3-6</sub>-oxicarbonilo opcionalmente sustituido, un grupo alquil C<sub>1-4</sub>-carbonilo opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquil C<sub>3-6</sub>-carbonilo opcionalmente sustituido, un grupo aril C<sub>6-10</sub>-carbonilo opcionalmente sustituido o un grupo

45

heteroarilcarbonilo monocíclico o policíclico de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido; R<sup>2</sup> es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, un grupo alqueno C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido, un grupo alquino C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido, un grupo cicloalqueno C<sub>5-6</sub> opcionalmente sustituido, un grupo arilo C<sub>6-10</sub> opcionalmente sustituido, un grupo aralquilo C<sub>7-14</sub> opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo monocíclico o policíclico de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>3c</sup> y R<sup>3d</sup> son iguales o diferentes y cada uno es, de modo independiente, un átomo de halógeno, un grupo ciano o un grupo: -A-B (en donde A es un enlace simple, -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>O-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>N(R<sup>4</sup>)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>SO<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>CO-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>COO-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>N(R<sup>4</sup>)CO-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>N(R<sup>4</sup>)COO-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>OCON(R<sup>4</sup>)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>O-CO-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>O(R<sup>4</sup>)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>N(R<sup>4</sup>)CON(R<sup>4</sup>)- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>SO<sub>2</sub>(R<sup>4</sup>)-,

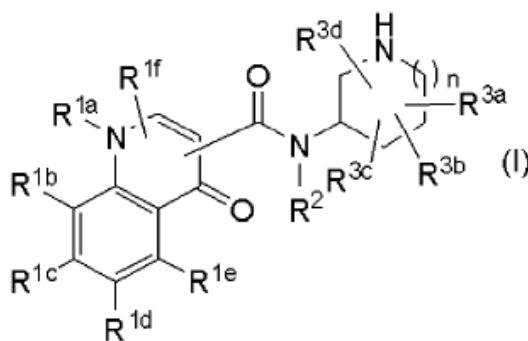
B es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, un grupo alqueno C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido, un grupo alquino C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido, un grupo cicloalqueno C<sub>5-6</sub> opcionalmente sustituido, un grupo arilo C<sub>6-10</sub> opcionalmente sustituido, un grupo aralquilo C<sub>7-14</sub> opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo monocíclico o policíclico de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilalquilo C<sub>1-4</sub> monocíclico o policíclico de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido (cuando A es -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>N(R<sup>4</sup>)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>OCON(R<sup>4</sup>)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>CON(R<sup>4</sup>)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>N(R<sup>4</sup>)CON(R<sup>4</sup>)- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)-, R<sup>4</sup> y B pueden estar unidos entre sí para formar un anillo)) o dos de R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>3c</sup> y R<sup>3d</sup> son átomos de hidrógeno y los otros dos están unidos entre sí para formar un anillo en puente junto con el heteroanillo;

R<sup>4</sup> es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido, un grupo arilo C<sub>6-10</sub> opcionalmente sustituido, un grupo aralquilo C<sub>7-14</sub> opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo monocíclico o policíclico de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

s es 0, 1 o 2 (cuando A es -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>N(R<sup>4</sup>)-, s es 0 o 2, y cuando A es -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>CON(R<sup>4</sup>)-, s es 1 o 2); y

n es 0, 1 o 2; o una de sus sales (véase el documento WO2009/14217).

(2) Un compuesto representado por la fórmula



en donde R<sup>1a</sup> es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, un grupo alqueno C<sub>2-10</sub> opcionalmente sustituido, un grupo alquino C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido, un grupo cicloalqueno C<sub>5-6</sub> opcionalmente sustituido, un grupo alquil C<sub>1-6</sub>-sulfinilo opcionalmente sustituido, un grupo alquil C<sub>1-6</sub>-sulfonilo opcionalmente sustituido, un grupo aminocarbonilo opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub>-carbonilo opcionalmente sustituido o un grupo alquil C<sub>1-4</sub>-carbonilo opcionalmente sustituido;

R<sup>1b</sup> y R<sup>1e</sup> son iguales o diferentes y cada uno es, de modo independiente, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquil C<sub>3-6</sub>-oxi opcionalmente sustituido o un grupo aminocarbonilo opcionalmente sustituido;

R<sup>1c</sup> y R<sup>1d</sup> son iguales o diferentes y cada uno es, de modo independiente, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo formilo, un grupo carboxi, un grupo ciano, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, un grupo alqueno C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido, un grupo alquino C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub> opcionalmente sustituido, un grupo cicloalqueno C<sub>5-6</sub> opcionalmente sustituido, un grupo arilo C<sub>6-10</sub> opcionalmente sustituido, un grupo aralquilo C<sub>7-14</sub> opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo monocíclico o policíclico de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilalquilo C<sub>1-4</sub> monocíclico o policíclico de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico saturado opcionalmente sustituido, un grupo alquil C<sub>1-6</sub>-tio opcionalmente

5 sustituido, un grupo alquil C<sub>1-6</sub>-sulfonilo opcionalmente sustituido, un grupo alquil C<sub>1-6</sub>-sulfonilo  
 opcionalmente sustituido, un grupo aril C<sub>6-10</sub>-tio opcionalmente sustituido, un grupo aril C<sub>6-10</sub>-sulfonilo  
 opcionalmente sustituido, un grupo aril C<sub>6-10</sub>-sulfonilo opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>  
 10 opcionalmente sustituido, un grupo alquil C<sub>3-6</sub>-oxi opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquil C<sub>3-10</sub>-oxi  
 opcionalmente sustituido, un grupo aril C<sub>6-10</sub>-oxi opcionalmente sustituido, un grupo aralquil C<sub>7-14</sub>-oxi  
 opcionalmente sustituido, un grupo heteroariloxi monocíclico o policíclico de 5 a 10 miembros  
 opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilalquil C<sub>1-4</sub>-oxi monocíclico o policíclico de 5 a 10 miembros  
 opcionalmente sustituido, un grupo amino opcionalmente sustituido, un grupo aminocarbonilo  
 15 opcionalmente sustituido, un grupo aminosulfonilo opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub>-carbonilo  
 opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquil C<sub>3-6</sub>-oxicarbonilo opcionalmente sustituido, un grupo alquil  
 C<sub>1-4</sub>-carbonilo opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquil C<sub>3-6</sub>-carbonilo opcionalmente sustituido, un  
 grupo aril C<sub>6-10</sub>-carbonilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilcarbonilo monocíclico o policíclico  
 de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido; R<sup>1f</sup> son iguales o diferentes y cada uno es, de modo  
 independiente, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>  
 20 opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub>  
 opcionalmente sustituido, un grupo alqueno C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido, un grupo alqueno C<sub>2-6</sub>-oxi  
 opcionalmente sustituido, un grupo alquil C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido, un grupo alquil C<sub>3-6</sub>-oxi  
 opcionalmente sustituido o un grupo cicloalquil C<sub>3-10</sub>-oxi opcionalmente sustituido;

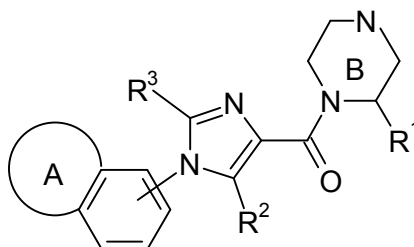
20 R<sup>2</sup> es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, un grupo alqueno C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido, un  
 grupo alquil C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub> opcionalmente sustituido, un grupo  
 cicloalqueno C<sub>5-6</sub> opcionalmente sustituido, un grupo arilo C<sub>6-10</sub> opcionalmente sustituido, un grupo  
 aralquilo C<sub>7-14</sub> opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo monocíclico o policíclico de 5 a 10 miembros  
 opcionalmente sustituido;

25 R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>3c</sup> y R<sup>3d</sup> son iguales o diferentes y cada uno es, de modo independiente, un átomo de halógeno,  
 un grupo ciano o un grupo: -A-B (en donde A es un enlace simple, -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>O-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>N(R<sup>4</sup>)-, -  
 (CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>SO<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>CO-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>COO-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>N(R<sup>4</sup>)CO-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>N(R<sup>4</sup>)COO-, -  
 (CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>OCON(R<sup>4</sup>)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>O-CO-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>ON(R<sup>4</sup>)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>N(R<sup>4</sup>)CON(R<sup>4</sup>)- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>SO<sub>2</sub>(R<sup>4</sup>)-, B es un  
 30 átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, un grupo alqueno C<sub>2-6</sub> opcionalmente  
 sustituido, un grupo alquil C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente  
 sustituido, un grupo cicloalqueno C<sub>5-6</sub> opcionalmente sustituido, un grupo arilo C<sub>6-10</sub> opcionalmente  
 sustituido, un grupo aralquilo C<sub>7-14</sub> opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo monocíclico o policíclico de 5  
 a 10 miembros opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico saturado opcionalmente sustituido  
 (cuando A es -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>N(R<sup>4</sup>)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>OCON(R<sup>4</sup>)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>CON(R<sup>4</sup>)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>N(R<sup>4</sup>)CON(R<sup>4</sup>)- o -  
 (CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)-, R<sup>4</sup> y B pueden estar unidos entre sí para formar un anillo) o dos de R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>3c</sup> y R<sup>3d</sup>  
 35 son átomos de hidrógeno y los otros dos están unidos entre sí para formar un anillo en puente junto con el  
 heteroanillo; R<sup>4</sup> es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, un grupo  
 cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido, un grupo arilo C<sub>6-10</sub> opcionalmente sustituido, un grupo aralquilo  
 C<sub>7-14</sub> opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros  
 40 opcionalmente sustituido;

s es 0, 1 o 2 (cuando A es -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>N(R<sup>4</sup>)-, s es 0 o 2, y cuando A es -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>CON(R<sup>4</sup>)-, s es 1 o 2); y

n es 0, 1 o 2; o una de sus sales (véase el documento WO2009/05002).

(3) Un compuesto representado por la fórmula



45 en donde

R<sup>1</sup> es un sustituyente;

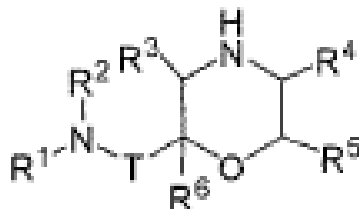
R<sup>2</sup> es un grupo cíclico que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes, un alquilo C<sub>1-10</sub> que opcionalmente  
 tiene uno o más sustituyentes, un alqueno C<sub>2-10</sub> que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes o un  
 alquil C<sub>2-10</sub> que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes;

R<sup>3</sup> es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un alquilo C<sub>1-6</sub> o alcoxi C<sub>1-6</sub>;

el anillo A es un heterociclo que contiene nitrógeno que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes; y

el anillo B es una piperazina que opcionalmente también tiene uno o más sustituyentes además de R<sup>1</sup>; o una de sus sales (véase el documento WO2009/001915).

- 5 (4) Un compuesto representado por la fórmula

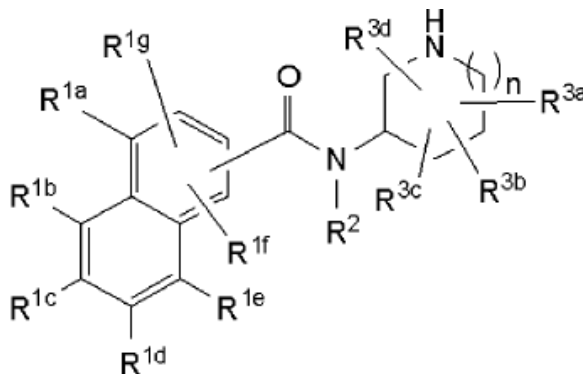


10 en donde R<sup>1</sup> es A) un grupo alquilo sustituido con el grupo seleccionado de 1) un grupo alcoxi opcionalmente sustituido, 2) un grupo hidroxilo, 3) un átomo de halógeno, 4) un grupo arilo opcionalmente sustituido, 5) un grupo tetrahidronaftilo opcionalmente sustituido, 6) un grupo indolilo opcionalmente sustituido, 7) un grupo benzofuranilo opcionalmente sustituido, 8) un grupo benzotienilo opcionalmente sustituido, 9) un grupo quinolilo opcionalmente sustituido, 10) un grupo dihidrocromenilo opcionalmente sustituido, 11) un grupo dihidrobenzofuranilo opcionalmente sustituido, 12) un grupo indazolilo opcionalmente sustituido, 13) un grupo pirrolpiridinilo opcionalmente sustituido, 14) un grupo benzoxazinilo opcionalmente sustituido, 15) un grupo xantenilo opcionalmente sustituido, 16) un grupo indolinilo opcionalmente sustituido y 17) un grupo imidazopiridinilo opcionalmente sustituido, B) un grupo arilo opcionalmente sustituido, C) un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, D) un grupo cicloalquilo o E) un grupo alquilo,

20 R<sup>2</sup> es A) un grupo alquilo sustituido con el grupo seleccionado de 1) un grupo alcoxi opcionalmente sustituido, 2) un grupo hidroxilo, 3) un átomo de halógeno, 4) un grupo arilo opcionalmente sustituido, 5) un grupo tetrahidronaftilo opcionalmente sustituido, 6) un grupo indolilo opcionalmente sustituido, 7) un grupo benzofuranilo opcionalmente sustituido, 8) un grupo benzotienilo opcionalmente sustituido, 9) un grupo quinolilo opcionalmente sustituido, 10) un grupo dihidrocromenilo opcionalmente sustituido, 11) un grupo dihidrobenzofuranilo opcionalmente sustituido, 12) un grupo indazolilo opcionalmente sustituido, 13) un grupo pirrolpiridinilo opcionalmente sustituido, 14) un grupo benzoxazinilo opcionalmente sustituido, 15) un grupo xantenilo opcionalmente sustituido, 16) un grupo indolinilo opcionalmente sustituido y 17) un grupo imidazopiridinilo opcionalmente sustituido, B) un grupo arilo opcionalmente sustituido, C) un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, D) un grupo alquilcarbonilo opcionalmente sustituido, E) un grupo arilcarbonilo opcionalmente sustituido, F) un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido-grupo carbonilo sustituido o G) un grupo cicloalquilcarbonilo, T es un grupo metileno o un grupo carbonilo, y

30 R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido o un grupo alquilo opcionalmente sustituido; o una de sus sales (véase el documento WO2008/153182).

- (5) Un compuesto representado por la fórmula



35 en donde R<sup>1a</sup> es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido con alcoxi C<sub>1-4</sub>, un grupo alquenilo C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido, un grupo alquenil C<sub>2-6</sub>-oxi opcionalmente sustituido, un grupo alquinilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido, un grupo alquinil C<sub>3-6</sub>-oxi opcionalmente

sustituido, un grupo alquil C<sub>1-6</sub>-sulfinilo opcionalmente sustituido, un grupo alquil C<sub>1-6</sub>-sulfonilo opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, un grupo amino opcionalmente sustituido, un grupo aminocarbonilo opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub>-carbonilo opcionalmente sustituido o un grupo alquil C<sub>1-4</sub>-carbonilo opcionalmente sustituido;

5 R<sup>1b</sup> y R<sup>1e</sup> son cada uno un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquil C<sub>3-6</sub>-oxi opcionalmente sustituido o un grupo aminocarbonilo opcionalmente sustituido;

10 R<sup>1c</sup> y R<sup>1d</sup> son iguales o diferentes y cada uno es, de modo independiente, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo formilo, un grupo carboxi, un grupo ciano, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, un grupo alquenoilo C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido, un grupo alquinilo C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub> opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquenoilo C<sub>5-6</sub> opcionalmente sustituido, un grupo arilo C<sub>6-10</sub> opcionalmente sustituido, un grupo aralquilo C<sub>7-14</sub> opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo monocíclico o policíclico de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilalquilo C<sub>1-4</sub> monocíclico o policíclico de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico saturado opcionalmente sustituido, un grupo alquil C<sub>1-6</sub>-tio opcionalmente sustituido, un grupo alquil C<sub>1-6</sub>-sulfinilo opcionalmente sustituido, un grupo alquil C<sub>1-6</sub>-sulfonilo opcionalmente sustituido, un grupo aril C<sub>6-10</sub>-tio opcionalmente sustituido, un grupo aril C<sub>6-10</sub>-sulfinilo opcionalmente sustituido, un grupo aril C<sub>6-10</sub>-sulfonilo opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, un grupo alquil C<sub>3-6</sub>-oxi opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquil C<sub>3-10</sub>-oxi opcionalmente sustituido, un grupo aril C<sub>6-10</sub>-oxi opcionalmente sustituido, un grupo aralquil C<sub>7-14</sub>-oxi opcionalmente sustituido, un grupo heteroariloxi monocíclico o policíclico de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilalquil C<sub>1-4</sub>-oxi monocíclico o policíclico de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, un grupo amino opcionalmente sustituido, un grupo aminocarbonilo opcionalmente sustituido, un grupo aminosulfonilo opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub>-carbonilo opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquiloxi C<sub>3-10</sub> carbonilo opcionalmente sustituido, un grupo alquil C<sub>1-4</sub>-carbonilo opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquil C<sub>3-10</sub>-carbonilo opcionalmente sustituido, un grupo aril C<sub>6-10</sub>-carbonilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilcarbonilo monocíclico o policíclico de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido; R<sup>1f</sup> y R<sup>1g</sup> son iguales o diferentes y cada uno es, de modo independiente, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub> opcionalmente sustituido, un grupo alquenoilo C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido, un grupo alquenoil C<sub>2-6</sub>-oxi opcionalmente sustituido, un grupo alquinilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido, un grupo alquil C<sub>3-6</sub>-oxi opcionalmente sustituido o un grupo cicloalquil C<sub>3-10</sub>-oxi opcionalmente sustituido;

35 R<sup>2</sup> es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, un grupo alquenoilo C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido, un grupo alquinilo C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub> opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquenoilo C<sub>5-6</sub> opcionalmente sustituido, un grupo arilo C<sub>6-10</sub> opcionalmente sustituido, un grupo aralquilo C<sub>7-14</sub> opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo monocíclico o policíclico de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

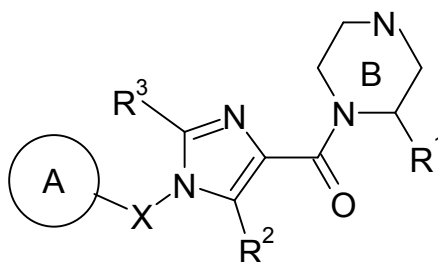
40 R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>3c</sup> y R<sup>3d</sup> son iguales o diferentes y cada uno es, de modo independiente, un átomo de halógeno, un grupo ciano o un grupo: -A-B (en donde A es un enlace simple, -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>O-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>N(R<sup>4</sup>)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>SO<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>CO-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>COO-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>N(R<sup>4</sup>)CO-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>N(R<sup>4</sup>)COO-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>OCON(R<sup>4</sup>)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>O-CO-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>ON(R<sup>4</sup>)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>N(R<sup>4</sup>)CON(R<sup>4</sup>)- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>SO<sub>2</sub>(R<sup>4</sup>)-, B es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, un grupo alquenoilo C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido, un grupo alquinilo C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquenoilo C<sub>5-6</sub> opcionalmente sustituido, un grupo arilo C<sub>6-10</sub> opcionalmente sustituido, un grupo aralquilo C<sub>7-14</sub> opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo monocíclico o policíclico de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilalquilo C<sub>1-4</sub> monocíclico o policíclico de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico saturado opcionalmente sustituido (cuando A es -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>N(R<sup>4</sup>)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>OCON(R<sup>4</sup>)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>CON(R<sup>4</sup>)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>N(R<sup>4</sup>)CON(R<sup>4</sup>)- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)-, R<sup>4</sup> y B pueden estar unidos entre sí para formar un anillo)) o dos de R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>3c</sup> y R<sup>3d</sup> son átomos de hidrógeno y los otros dos están unidos entre sí para formar un anillo en puente junto con el heteroanillo;

55 R<sup>4</sup> es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido, un grupo arilo C<sub>6-10</sub> opcionalmente sustituido, un grupo aralquilo C<sub>7-14</sub> opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo monocíclico o policíclico de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

s es 0, 1 o 2 (cuando A es -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>N(R<sup>4</sup>)-, s es 0 o 2, y cuando A es -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>CON(R<sup>4</sup>)-, s es 1 o 2); y

n es 0, 1 o 2; o una de sus sales (véase el documento WO2008/153135).

(6) Un compuesto representado por la fórmula



en donde

R<sup>1</sup> es un sustituyente,

5 R<sup>2</sup> es un grupo cíclico que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes, alquilo C<sub>1-10</sub> que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes, alqueno C<sub>2-10</sub> que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes o alquino C<sub>2-10</sub> que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes,

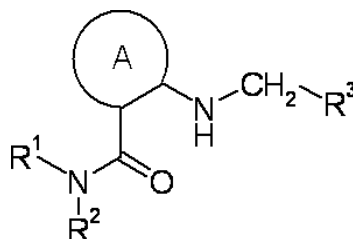
R<sup>3</sup> es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> o alcoxi C<sub>1-6</sub>,

X es un enlace o un espaciador que tiene 1 a 6 átomos en la cadena principal,

10 el anillo A es un cicloalcano C<sub>5-7</sub> que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes y

el anillo B es una piperazina que opcionalmente también tiene uno o más sustituyentes además de R<sup>1</sup>; o una de sus sales (véase el documento WO2008/139941).

(7) Un compuesto representado por la fórmula



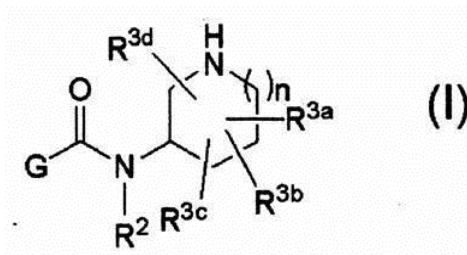
15 en donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno un grupo hidrocarbonado que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes o un grupo heterocíclico que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes o

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo que contiene nitrógeno que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes,

R<sup>3</sup> es un sustituyente,

20 el anillo A es un homociclo que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes o un heterociclo que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes; o una de sus sales (véase el documento WO2009/051112).

(8) Un compuesto representado por la fórmula



en donde G es un grupo seleccionado del grupo que consiste en las siguientes fórmulas (a) a (d)



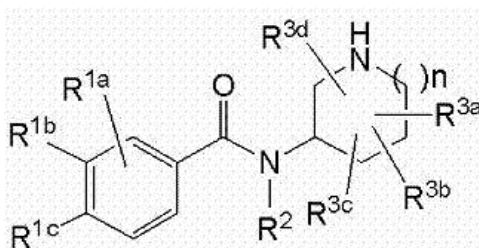


monocíclico o policíclico de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido (cuando A es  $-(CH_2)_5N(R^4)-$ ,  $-(CH_2)_5OCON(R^4)-$ ,  $-(CH_2)_5CON(R^4)-$ ,  $-(CH_2)_5N(R^4)CON(R^4)-$  o  $-(CH_2)_5SO_2N(R^4)-$ ,  $R^4$  y B pueden estar unidos entre sí para formar un anillo)) o dos de  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$  y  $R^{3d}$  son átomos de hidrógeno y los otros dos están unidos entre sí para formar un anillo en puente junto con el heteroanillo;

$R^4$  es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo  $C_{3-6}$  opcionalmente sustituido, un grupo arilo  $C_{6-10}$  opcionalmente sustituido, un grupo aralquilo  $C_{7-14}$  opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo monocíclico o policíclico de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

s es 0, 1 o 2 (cuando A es  $-(CH_2)_5N(R^4)-$ , s es 0 o 2, y cuando A es  $-(CH_2)_5CON(R^4)-$ , s es 1 o 2); y n es 0, 1 o 2; o una de sus sales (véase el documento 2008/136457).

(9) Un compuesto representado por la fórmula



en donde  $R^{1a}$  es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo formilo, un grupo carboxi, un grupo ciano, un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido, un grupo alquenilo  $C_{2-6}$  opcionalmente sustituido, un grupo alquinilo  $C_{2-6}$  opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo  $C_{3-6}$  opcionalmente sustituido, un grupo alquil  $C_{1-6}$ -tio, un grupo alquil  $C_{1-6}$ -sulfonilo, un grupo alcoxi  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, alcoxi  $C_{1-4}$  o cicloalquilo  $C_{3-6}$ , un grupo cicloalcoxi  $C_{3-6}$  opcionalmente sustituido, un grupo amino opcionalmente sustituido, grupo aminocarbonilo, grupo alcoxi  $C_{1-4}$ -carbonilo, un grupo alquil  $C_{1-4}$ -carbonilo, un grupo arilo  $C_{6-10}$  opcionalmente sustituido, un grupo aril  $C_{6-10}$ -oxi opcionalmente sustituido o un grupo aralquil  $C_{7-14}$ -oxi opcionalmente sustituido;

$R^{1b}$  es un grupo alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con monoalcoxi  $C_{1-6}$ -carbonilamino, un grupo alquil  $C_{1-6}$ -sulfino opcionalmente sustituido, un grupo alquil  $C_{1-6}$ -sulfonilo opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi  $C_{1-6}$  sustituido, un grupo amino opcionalmente sustituido, un grupo aminocarbonilo opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi  $C_{1-4}$ -carbonilo opcionalmente sustituido o un grupo alquil  $C_{1-4}$ -carbonilo opcionalmente sustituido (en donde el grupo alcoxi  $C_{1-6}$  sustituido está sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi  $C_{1-4}$ , cicloalcoxi  $C_{3-6}$ , trifluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, carboxi, monoalquil  $C_{1-6}$ -carbonilamino y monoalcoxi  $C_{1-6}$ -carbonilamino),

$R^{1c}$  es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo formilo, un grupo carboxi, un grupo ciano, un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo  $C_{3-6}$  opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquenilo  $C_{5-6}$  opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, un grupo alquil  $C_{1-6}$ -tio opcionalmente sustituido, un grupo alquil  $C_{1-6}$ -sulfino opcionalmente sustituido, un grupo alquil  $C_{1-6}$ -sulfonilo opcionalmente sustituido, un grupo aril  $C_{6-10}$ -tio opcionalmente sustituido, un grupo aril  $C_{6-10}$ -sulfino opcionalmente sustituido, un grupo aril  $C_{6-10}$ -sulfonilo opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquil  $C_{3-6}$ -oxi opcionalmente sustituido, un grupo aril  $C_{6-10}$ -oxi opcionalmente sustituido, un grupo aralquil  $C_{7-14}$ -oxi opcionalmente sustituido, un grupo amino opcionalmente sustituido, un grupo aminocarbonilo opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi  $C_{1-4}$ -carbonilo opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquil  $C_{3-6}$ -oxicarbonilo opcionalmente sustituido, un grupo alquil  $C_{1-4}$ -carbonilo opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquil  $C_{3-6}$ -carbonilo opcionalmente sustituido, un grupo aril  $C_{6-10}$ -carbonilo opcionalmente sustituido, un grupo aralquilo  $C_{7-14}$  opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilcarbonilo monocíclico o policíclico de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido o  $R^{1a}$  es un átomo de hidrógeno;  $R^{1b}$  y  $R^{1c}$  en combinación forman un anillo fusionado junto con el heteroanillo, que contiene al menos un heteroátomo;

$R^2$  es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido, un grupo alquenilo  $C_{2-6}$  opcionalmente sustituido, un grupo alquinilo  $C_{2-6}$  opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo  $C_{3-6}$  opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquenilo  $C_{5-6}$  opcionalmente sustituido, un grupo arilo  $C_{6-10}$  opcionalmente sustituido, un grupo aralquilo  $C_{7-14}$  opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo monocíclico o policíclico de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido (cuando  $R^{1a}$  es un grupo alcoxi  $C_{1-6}$  sustituido con un átomo de halógeno,  $R^2$  no es un átomo de hidrógeno);

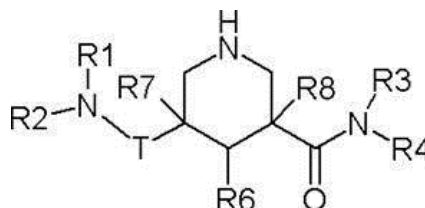
R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>3c</sup> y R<sup>3d</sup> son iguales o diferentes y cada uno es, de modo independiente, un átomo de halógeno, un grupo ciano o un grupo: -A-B (en donde A es un enlace simple, -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>O-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>N(R<sup>4</sup>)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>SO<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>CO-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>COO-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>N(R<sup>4</sup>)CO-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>N(R<sup>4</sup>)COO-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>OCON(R<sup>4</sup>)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>O-CO-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>ON(R<sup>4</sup>)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>N(R<sup>4</sup>)CON(R<sup>4</sup>)- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)-,

- 5 B es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, un grupo alquenilo C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido, un grupo alquínilo C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub> opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquenilo C<sub>5-6</sub> opcionalmente sustituido, un grupo arilo C<sub>6-10</sub> opcionalmente sustituido, un grupo aralquilo C<sub>7-14</sub> opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo monocíclico o policíclico de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilalquilo C<sub>1-4</sub> monocíclico o policíclico de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico saturado opcionalmente sustituido (cuando A es -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>N(R<sup>4</sup>)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>OCON(R<sup>4</sup>)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>CON(R<sup>4</sup>)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>N(R<sup>4</sup>)CON(R<sup>4</sup>)- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)-, R<sup>4</sup> y B pueden estar unidos entre sí para formar un anillo) o dos de R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>3c</sup> y R<sup>3d</sup> son átomos de hidrógeno y los otros dos están unidos entre sí para formar un anillo en puente junto con el heteroanillo;
- 15 R<sup>4</sup> es un átomo de hidrógeno, grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub> opcionalmente sustituido, un grupo arilo C<sub>6-10</sub> opcionalmente sustituido, un grupo aralquilo C<sub>7-14</sub> opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo monocíclico o policíclico de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

s es 0, 1 o 2 (cuando A es -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>N(R<sup>4</sup>)-, s es 0 o 2, y cuando A es -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>CON(R<sup>4</sup>)-, s es 1 o 2); y

- 20 n es 0, 1 o 2; o una de sus sales (véase el documento WO2008/093737).

(10) Un compuesto representado por la fórmula



- 25 en donde R1 es hidrógeno, alquilo no sustituido o sustituido, alquenilo no sustituido o sustituido, alquínilo no sustituido o sustituido, arilo no sustituido o sustituido, heterociclilo no sustituido o sustituido o cicloalquilo no sustituido o sustituido;

R2 es alquilo no sustituido o sustituido, alquenilo no sustituido o sustituido, alquínilo no sustituido o sustituido, arilo no sustituido o sustituido, heterociclilo no sustituido o sustituido, cicloalquilo no sustituido o sustituido o acilo;

R3 es hidrógeno, arilo no sustituido o sustituido o alquilo no sustituido o sustituido;

- 30 R4 es alquilo no sustituido o sustituido, alquenilo no sustituido o sustituido, alquínilo no sustituido o sustituido, arilo no sustituido o sustituido, heterociclilo no sustituido o sustituido, cicloalquilo no sustituido o sustituido o acilo;

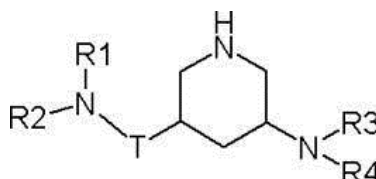
o R3 y R4 pueden formar juntos un anillo hidrocarbonado saturado que contiene nitrógeno de 3 a 7 miembros que puede ser no sustituido o sustituido;

- 35 R6 es hidrógeno, halo, alquilo no sustituido o alcoxi no sustituido ;

R7 y R8 son, de modo independiente entre sí, hidrógeno o halo; y

T es metileno o carbonilo; o una de sus sales (véase el documento WO2007/077005).

(11) Un compuesto representado por la fórmula



- 40 en donde R1 es hidrógeno, alquilo no sustituido o sustituido, alquenilo no sustituido o sustituido, alquínilo no sustituido o sustituido, arilo no sustituido o sustituido, heterociclilo no sustituido o sustituido o cicloalquilo no

sustituido o sustituido;

R2 es alquilo no sustituido o sustituido, alquenilo no sustituido o sustituido, alquinilo no sustituido o sustituido, arilo no sustituido o sustituido, heterociclilo no sustituido o sustituido, cicloalquilo no sustituido o sustituido o acilo;

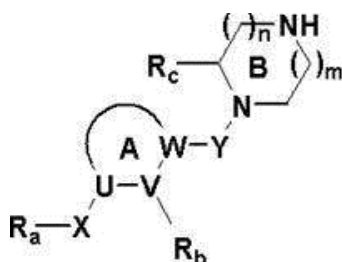
5 R3 es hidrógeno, arilo no sustituido o sustituido o alquilo no sustituido o sustituido,

R4 es alquilo no sustituido o sustituido, alquenilo no sustituido o sustituido, alquinilo no sustituido o sustituido, arilo no sustituido o sustituido, heterociclilo no sustituido o sustituido, cicloalquilo no sustituido o sustituido o acilo;

10 o R3 y R4 pueden formar juntos un anillo hidrocarbonado saturado que contiene nitrógeno de 3 a 7 miembros que puede ser no sustituido o sustituido; y

T es metileno o carbonilo; o una de sus sales (véase el documento WO2007/006534).

(12) Un compuesto representado por la fórmula



en donde

15 el anillo A es un heterociclo aromático de 5 o 6 miembros que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes;

U, V y W son cada uno, de modo independiente, C o N, con la condición de que, cuando cualquiera de U, V y W es N, entonces los otros son C;

20 Ra y Rb son cada uno, de modo independiente, un grupo cíclico que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes, un grupo alquilo C<sub>1-10</sub> que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes, un grupo alquenilo C<sub>2-10</sub> que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes o un grupo alquinilo C<sub>2-10</sub> que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes;

X es un enlace o un espaciador que tiene 1 a 6 átomos en la cadena principal;

Y es un espaciador que tiene 1 a 6 átomos en la cadena principal;

25 Rc es un grupo hidrocarbonado que opcionalmente contiene uno o más heteroátomos como átomos constitutivos, el cual tiene opcionalmente uno o más sustituyentes;

m y n son cada uno, de modo independiente, 1 o 2; y

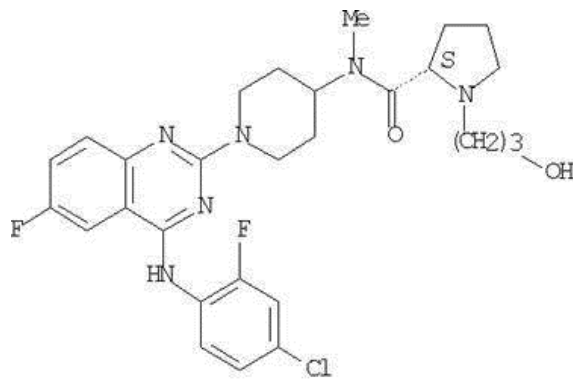
el anillo B opcionalmente tiene otro sustituyente o sustituyentes,

o una de sus sales (véase el documento WO2007/094513).

Por otro lado, como compuestos heterocíclicos, se han descrito los siguientes compuestos.

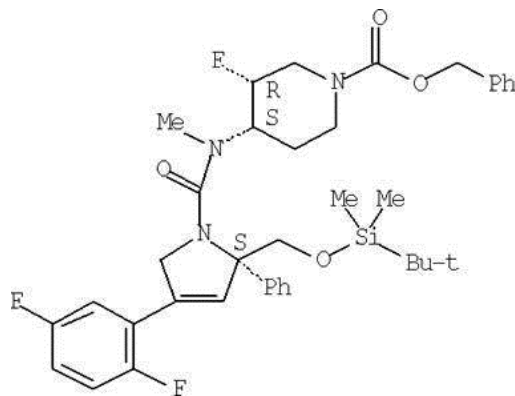
30

(13) En el documento WO2007/111227, por ejemplo, un compuesto que tiene la siguiente fórmula se describe como un inhibidor de CCR4.

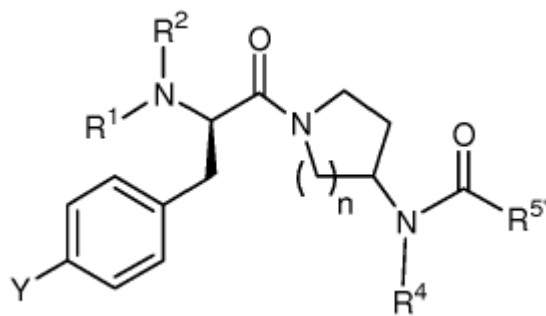


2 HCl

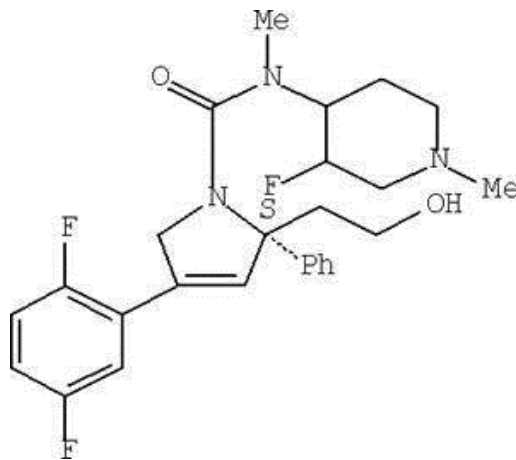
5 (14) En el documento WO2006/101780, por ejemplo, un compuesto que tiene la siguiente fórmula se describe como un inhibidor de quinesina.



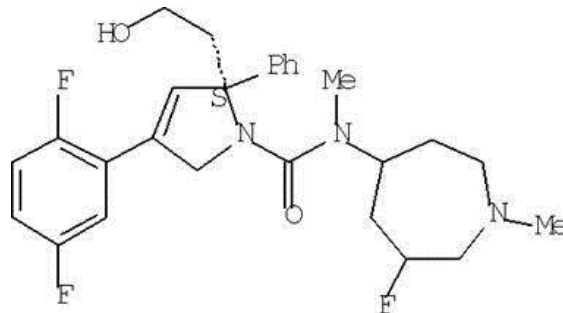
(15) En el documento WO2005/047251, por ejemplo, un compuesto que tiene la siguiente fórmula se describe como un agonista del receptor de melanocortina.



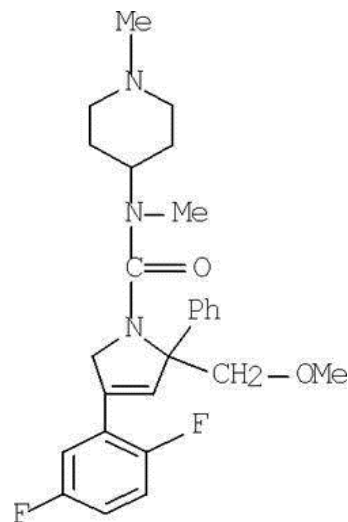
(16) En el documento WO2005/019206, por ejemplo, un compuesto que tiene la siguiente fórmula se describe como un inhibidor de quinesina.



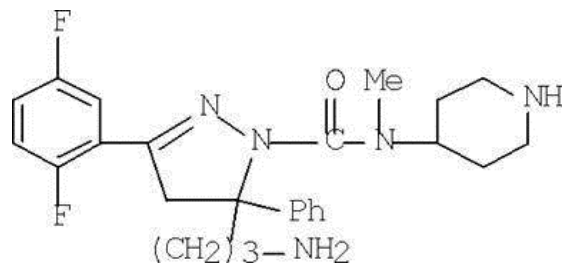
5 (17) En el documento WO2005/018547, por ejemplo, un compuesto que tiene la siguiente fórmula se describe como un inhibidor de quinesina.



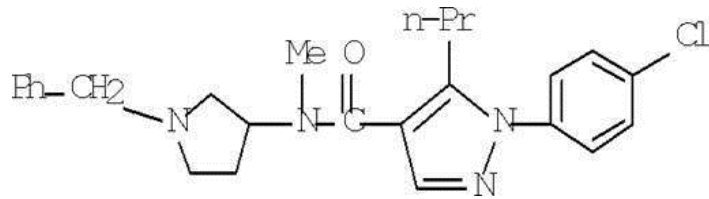
(18) En el documento WO2004/037171, por ejemplo, un compuesto que tiene la siguiente fórmula se describe como un inhibidor de quinesina.



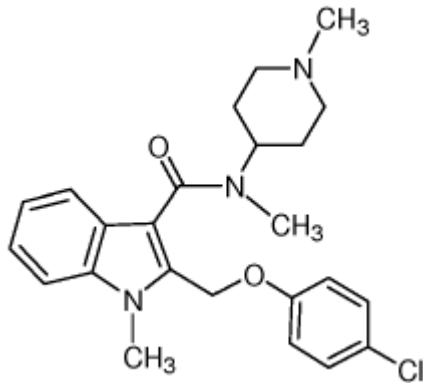
(19) En el documento WO2003/079973, por ejemplo, un compuesto que tiene la siguiente fórmula se describe como un inhibidor de quinesina.



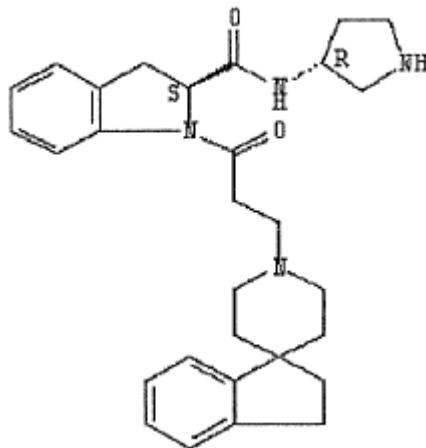
5 (20) En el documento WO2003/037274, por ejemplo, un compuesto que tiene la siguiente fórmula se describe como un inhibidor del canal de Na<sup>+</sup>.



(21) En el documento WO97/09308, por ejemplo, un compuesto que tiene la siguiente fórmula se describe como un antagonista del receptor de NPY.



10 (22) En el documento WO2003/000677, por ejemplo, se describe un compuesto que tiene la siguiente fórmula como un ligando del receptor ORL-1.



Sin embargo, estos informes no describen una actividad inhibidora de la renina.

**Lista de referencias**

Bibliografía de patentes

- Documento de patente 1: WO2009/14217
- Documento de patente 2: WO2009/05002
- 5 Documento de patente 3: WO2009/001915
- Documento de patente 4: WO2008/153182
- Documento de patente 5: WO2008/153135
- Documento de patente 6: WO2008/139941
- Documento de patente 7: WO2008/136457
- 10 Documento de patente 8: WO2009/051112
- Documento de patente 9: WO2008/093737
- Documento de patente 10: WO2007/077005
- Documento de patente 11: WO2007/006534
- Documento de patente 12: WO2007/094513
- 15 Documento de patente 13: WO2007/111227
- Documento de patente 14: WO2006/101780
- Documento de patente 15: WO2005/047251
- Documento de patente 16: WO2005/019206
- Documento de patente 17: WO2005/018547
- 20 Documento de patente 18: WO2004/037171
- Documento de patente 19: WO2003/079973
- Documento de patente 20: WO2003/037274
- Documento de patente 21: WO97/09308
- Documento de patente 22: WO2003/000677

25 **Bibliografía no de patentes**

- Documento no patente 1: Chem. Biol., 2000, vol. 7, page 493–504
- Documento no patente 2: Hypertension, 2003, vol. 42, page 1137–1143
- Documento no patente 3: J. Hypertens., 2005, vol. 23, page 417–426
- Documento no patente 4: Journal of Medicinal Chemistry, 1995, vol. 38, page 1406–1410

30 **Sumario de la invención**

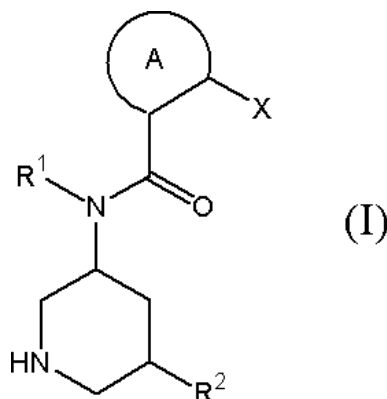
Hay una demanda por el desarrollo de un compuesto con una superior actividad inhibidora de la renina, que sea de utilidad como un medicamento (por ejemplo, un agente para la profilaxis o el tratamiento de la hipertensión, de diversos daños orgánicos atribuibles a la hipertensión y similares) y un nuevo inhibidor de la renina.

35 Los presentes inventores han realizado diversos estudios y, como resultado, primero tuvieron éxito con la creación de nuevos compuestos representados por las siguientes fórmulas (I) y (II) y una de sus sales, y han encontrado que el compuesto y una de sus sales tienen inesperadamente una superior actividad inhibidora de la renina y son de utilidad como medicamentos como inhibidores de renina y similares, lo que dio como resultado la realización de la presente invención.

La presente invención se refiere a



[1] Un compuesto representado por la fórmula (I):



en donde

R<sup>1</sup> es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>

5 R<sup>2</sup> es

(1) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo hidroxilo,

(b) un átomo de halógeno,

(c) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>,

10 (d) un grupo alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo,

(e) un grupo heterocíclico aromático que tiene opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno,

(f) un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, y

(g) un grupo amino cíclico que tiene opcionalmente un grupo oxo,

15 (2) un grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> y un grupo oxo,

(3) un grupo carboxi,

(4) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo heterocíclico no aromático que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> y un grupo oxo,

20 (5) un grupo alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo, o

(6) un grupo representado por la fórmula: -CO-NR'R'' en donde R' y R'' son cada uno un átomo de hidrógeno o

R' y R'' forman, junto con el átomo de nitrógeno unido a ellos, un heterociclo que contiene nitrógeno que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno,

25 X es

(1) un átomo de hidrógeno;

(2) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno,

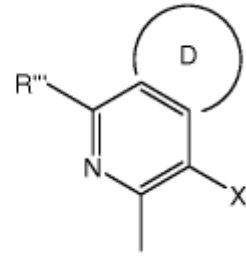
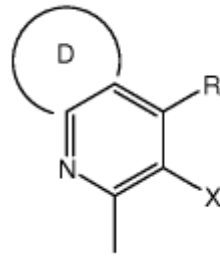
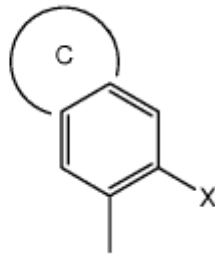
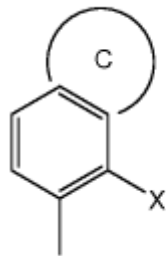
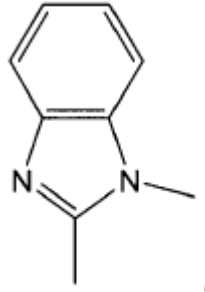
(b) un grupo hidroxilo,

30 (c) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> que opcionalmente tiene un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> o un átomo de halógeno,

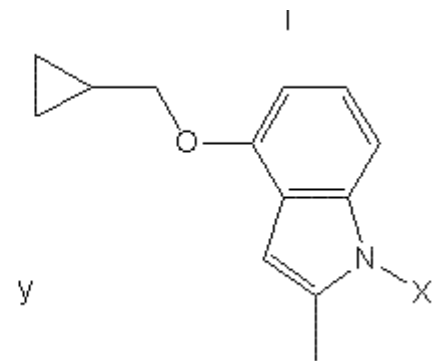
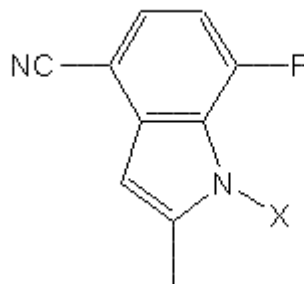
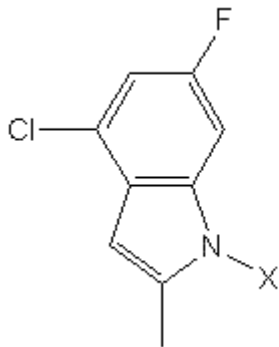
(d) un grupo alquil C<sub>1-6</sub>-tio,

(e) un grupo arilo,

- (f) un grupo ariloxi que tiene opcionalmente un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> o un átomo de halógeno y
- (g) un grupo heteroarilo; o
- (3) un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub>; y el anillo A es un anillo representado por la fórmula

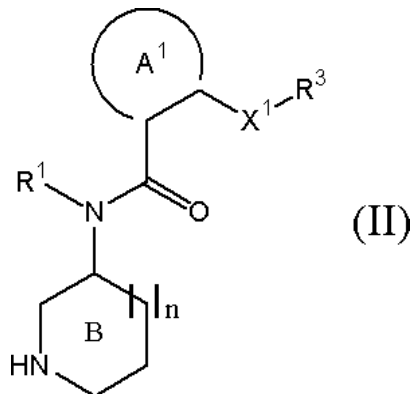


5



o una de sus sales.

[2] Un compuesto representado por la fórmula (II):



10 en donde

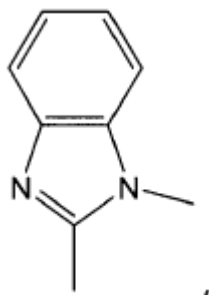
R<sup>1</sup> es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>

R es un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> o un átomo de halógeno, un grupo

alquil C<sub>1-6</sub>-tio, un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub> opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo arilo o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>

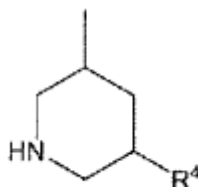
X<sup>1</sup> es un grupo alquileo C<sub>1-6</sub>

el anillo A1 es un anillo representado por la fórmula



5

el anillo B es un anillo representado por



en donde R<sup>4</sup> es

- (1) un átomo de hidrógeno,
- (2) un grupo ciano (nitrilo),
- (3) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
  - (a) un grupo hidroxilo,
  - (b) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>,
  - (c) un grupo alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo,
  - (d) un grupo heterocíclico aromático que tiene opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno,
  - (e) un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, y
  - (f) un grupo amino cíclico que tiene opcionalmente un grupo oxo,
- (4) un grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> y un grupo oxo,
- (5) un grupo carboxi,
- (6) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo heterocíclico no aromático que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> y un grupo oxo, o
- (7) un grupo representado por la fórmula: -CO-NR'R'' en donde R' y R'' son cada uno un átomo de hidrógeno o

25

R' y R'' forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo que contiene nitrógeno que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo o átomos de halógeno, y

n es 1,

30 o una de sus sales;

[3] el compuesto del punto [1] mencionado antes, en donde X es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con

un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>;

[4] N-[(3S,5R)-5-carbamoilpiperidin-3-il]-1-(4-metoxibutil)-N-(2-metilpropil)-1H-bencimidazol-2-carboxamida o una de sus sales;

5 [5] N-[(3S,5R)-5-[1-hidroxietyl]piperidin-5-il]-1-(4-metoxibutil)-N-(2-metilpropil)-1H-bencimidazol-2-carboxamida o una de sus sales;

[6] 1-(4-metoxibutil)-N-(2-metilpropil)-N-[(3S,5R)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-il]-1H-bencimidazol-2-carboxamida o una de sus sales;

[7] 1-(4-hidroxietyl)-N-(2-metilpropil)-N-[(3S,5R)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-il]-1H-bencimidazol-2-carboxamida o una de sus sales;

10 [8] 1-(4-metoxibutil)-N-[(3S,5R)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-il]-N-propil-1H-bencimidazol-2-carboxamida o una de sus sales;

[9] un medicamento que comprende el compuesto de cualquiera de los puntos [1] a [2] mencionados antes como un ingrediente activo;

[10] el medicamento del punto [9] mencionado antes, que es un inhibidor de la renina;

15 [11] el medicamento del punto [9] mencionado antes, que es un agente profiláctico o terapéutico de una enfermedad circulatoria;

[12] el medicamento del punto [9] mencionado antes, que es un agente profiláctico o terapéutico para la hipertensión y/o diversos daños orgánicos atribuibles a la hipertensión;

20 [13] uso del compuesto de cualquiera de los puntos [1] a [2] mencionados antes para la producción de un agente profiláctico o terapéutico para una enfermedad circulatoria;

[14] uso del compuesto de cualquiera de los puntos [1] a [2] mencionados antes para la producción de un agente profiláctico o terapéutico para la hipertensión y/o diversos daños orgánicos atribuibles a la hipertensión y similares.

25 El compuesto (I) tiene una actividad inhibidora de la renina superior y, por lo tanto es de utilidad como un agente para la profilaxis o el tratamiento de la hipertensión, diversos daños orgánicos atribuibles a la hipertensión y similares.

### Descripción detallada de la invención

Los ejemplos del "átomo de halógeno" en la presente memoria descriptiva incluyen flúor, cloro, bromo y yodo.

30 Los ejemplos del "grupo alquilo" en la presente memoria descriptiva incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, 1-etilpropilo, hexilo, isohexilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 2-etilbutilo y similares.

Los ejemplos del "grupo cicloalquilo" en la presente memoria descriptiva incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, biciclo[2,2,1]heptilo, biciclo[2,2,2]octilo, biciclo[3,2,1]octilo, biciclo[3,2,2]nonilo, biciclo[3,3,1]nonilo, biciclo[4,2,1]nonilo, biciclo[4,3,1]decilo, adamantilo y similares.

35 Los ejemplos del "grupo alquiltio" en la presente memoria descriptiva incluyen metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, isobutiltio, sec-butiltio, terc-butiltio, pentiltio, isopentiltio, neopentiltio, 1-etilpropiltio, hexiltio, isohexiltio, 1,1-dimetilbutiltio, 2,2-dimetilbutiltio, 3,3-dimetilbutiltio, 2-etilbutiltio y similares.

Los ejemplos del "grupo alcoxi" en la presente memoria descriptiva incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentiloxi, isopentiloxi, neopentiloxi, 1-etilpropiloxi, hexiloxi, isohexiloxi, 1,1-dimetilbutiloxi, 2,2-dimetilbutiloxi, 3,3-dimetilbutiloxi, 2-etilbutiloxi y similares.

40 Los ejemplos del "grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo" en la presente memoria descriptiva incluyen metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo y similares.

Los ejemplos del "grupo alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo" en la presente memoria descriptiva incluyen acetilo, propanoilo, butanoilo, isobutanoilo, pentanoilo, isopentanoilo, hexanoilo y similares.

45 Los ejemplos del "grupo alquilenos C<sub>1-6</sub>" en la presente memoria descriptiva incluyen metileno, etileno, trimetileno, tetrametileno, pentametileno, hexametileno, -CH(CH<sub>3</sub>)-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-, -C(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>- y similares.

Los ejemplos del "grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub>" en la presente memoria descriptiva incluyen ciclopropilo, ciclobutilo,

ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, biciclo[2,2,1]heptilo, biciclo[2,2,2]octilo, biciclo[3,2,1]octilo, biciclo[3,2,2]nonilo, biciclo[3,3,1]nonilo, biciclo[4,2,1]nonilo, biciclo[4,3,1]decilo, adamantilo y similares. Entre ellos, es preferible un grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub>.

5 Los ejemplos del “grupo heterocíclico aromático” incluyen un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 4 a 10 miembros (con preferencia de 5 o 6 miembros) que contiene, como átomos constitutivos del anillo, además de átomos de carbono, 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno y un grupo heterocíclico aromático fusionado. Los ejemplos del grupo heterocíclico aromático fusionado incluyen un grupo derivado de un anillo fusionado en donde están condensados un anillo correspondiente a tal grupo heterocíclico aromático monocíclico de 4 a 10 miembros y 1 o 2 anillos seleccionados de un heterociclo aromático de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 átomos de nitrógeno, un heterociclo aromático de 5 miembros que contiene un átomo de azufre y un anillo benceno, y similares.

15 Los ejemplos del “grupo heterocíclico aromático” incluyen grupos heterocíclicos aromáticos monocíclicos de 4 a 7 miembros (con preferencia de 5 o 6 miembros) tales como furilo (por ejemplo, 2-furilo, 3-furilo), tienilo (por ejemplo, 2-tienilo, 3-tienilo), piridilo (por ejemplo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo), pirimidinilo (por ejemplo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo), piridazinilo (por ejemplo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo), pirazinilo (por ejemplo, 2-pirazinilo), pirrolilo (por ejemplo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo), imidazolilo (por ejemplo, 1-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 5-imidazolilo), pirazolilo (por ejemplo, 1-pirazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo), tiazolilo (por ejemplo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo), isotiazolilo (por ejemplo, 3-isotiazolilo, 4-isotiazolilo, 5-isotiazolilo), oxazolilo (por ejemplo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo), isoxazolilo (por ejemplo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo), oxadiazolilo (por ejemplo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo), tiadiazolilo (por ejemplo, 1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilo), triazolilo (por ejemplo, 1,2,4-triazol-1-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, 1,2,3-triazol-1-ilo, 1,2,3-triazol-2-ilo, 1,2,3-triazol-4-ilo), tetrazolilo (por ejemplo, tetrazol-1-ilo, tetrazol-5-ilo), triazinilo (por ejemplo, 1,3,5-triazin-2-ilo, 1,3,5-triazin-4-ilo, 1,2,3-triazin-4-ilo, 1,2,4-triazin-3-ilo) y similares; grupos heterocíclicos aromáticos fusionados tales como quinolilo (por ejemplo, 2-quinolilo, 3-quinolilo, 4-quinolilo, 6-quinolilo), isoquinolilo (por ejemplo, 3-isoquinolilo), quinazolilo (por ejemplo, 2-quinazolilo, 4-quinazolilo), quinoxalilo (por ejemplo, 2-quinoxalilo, 6-quinoxalilo), benzofuranilo (por ejemplo, 2-benzofuranilo, 3-benzofuranilo), benzotienilo (por ejemplo, 2-benzotienilo, 3-benzotienilo), benzoxazolilo (por ejemplo, 2-benzoxazolilo), benzisoxazolilo (por ejemplo, 7-benzisoxazolilo), benzotiazolilo (por ejemplo, 2-benzotiazolilo), bencimidazolilo (por ejemplo, bencimidazol-1-ilo, bencimidazol-2-ilo, bencimidazol-5-ilo), benzotriazolilo (por ejemplo, 1H-1,2,3-benzotriazol-5-ilo), indolilo (por ejemplo, indol-1-ilo, indol-2-ilo, indol-3-ilo, indol-5-ilo), indazolilo (por ejemplo, 1H-indazol-3-ilo), pirrolopirazinilo (por ejemplo, 1H-pirrolol[2,3-b]pirazin-2-ilo, 1H-pirrolol[2,3-b]pirazin-6-ilo), imidazopiridilo (por ejemplo, 1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilo, 1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ilo, 2H-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilo), imidazopirazinilo (por ejemplo, 1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ilo), pirazolopiridilo (por ejemplo, 1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ilo), pirazolotienilo (por ejemplo, 2H-pirazolo[3,4-b]tiofen-2-ilo), pirazolotriazinilo (por ejemplo, pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazin-3-ilo) y similares;

35 y otros similares.

40 Los ejemplos del “grupo heterocíclico no aromático” incluyen un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 10 miembros (con preferencia de 5 o 6 miembros) que contiene, como átomos constitutivos del anillo, además de átomos de carbono, 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno y un grupo heterocíclico no aromático fusionado. Los ejemplos del grupo heterocíclico no aromático fusionado incluyen un grupo derivado de un anillo fusionado en donde están condensados un anillo correspondiente a tal grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 10 miembros y 1 o 2 anillos seleccionados de un heterociclo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 átomos de nitrógeno, un heterociclo de 5 miembros que contiene un átomo de azufre y un anillo benceno, y similares.

45 Los ejemplos del “grupo heterocíclico no aromático” incluyen grupos heterocíclicos no aromáticos monocíclicos de 4 a 7 miembros (con preferencia de 5 o 6 miembros) tales como pirrolidinilo (por ejemplo, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo), piperidinilo (por ejemplo, piperidino, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-piperidinilo), morfolinilo (por ejemplo, morfolino), tiomorfolinilo (por ejemplo, tiomorfolino), piperazinilo (por ejemplo, 1-piperazinilo, 2-piperazinilo, 3-piperazinilo), hexametiliminilo (por ejemplo, hexametilimin-1-ilo), oxazolidinilo (por ejemplo, oxazolidin-2-ilo), tiazolidinilo (por ejemplo, tiazolidin-2-ilo), imidazolidinilo (por ejemplo, imidazolidin-2-ilo, imidazolidin-3-ilo), oxazolinilo (por ejemplo, oxazolin-2-ilo), tiazolinilo (por ejemplo, tiazolin-2-ilo), imidazolinilo (por ejemplo, imidazolin-2-ilo, imidazolin-3-ilo), dioxolilo (por ejemplo, 1,3-dioxol-4-ilo), dioxolanilo (por ejemplo, 1,3-dioxolan-4-ilo), dihidrooxadiazolilo (por ejemplo, 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo), 2-tioxo-1,3-oxazolidin-5-ilo, piranilo (por ejemplo, 4-piranilo), tetrahidropiranilo (por ejemplo, 2-tetrahidropiranilo, 3-tetrahidropiranilo, 4-tetrahidropiranilo), tiopiranilo (por ejemplo, 4-tiopiranilo), tetrahidrotiopiranilo (por ejemplo, 2-tetrahidrotiopiranilo, 3-tetrahidrotiopiranilo, 4-tetrahidrotiopiranilo), 1-oxidotetrahidrotiopiranilo (por ejemplo, 1-oxidotetrahidrotiopiran-4-ilo), 1,1-dioxidotetrahidrotiopiranilo (por ejemplo, 1,1-dioxidotetrahidrotiopiran-4-ilo), tetrahidrofurilo (por ejemplo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidrofuran-2-ilo), pirazolidinilo (por ejemplo, pirazolidin-1-ilo, pirazolidin-3-ilo), pirazolinilo (por ejemplo, pirazolin-1-ilo), tetrahidropirimidinilo (por ejemplo, tetrahidropirimidin-1-ilo), hexahidropirimidinilo (por ejemplo, hexahidropirimidin-1-ilo), dihidrotriazolilo (por ejemplo, 2,3-dihidro-1H-1,2,3-triazol-1-ilo), tetrahidrotriazolilo (por ejemplo, 2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,2,3-triazol-1-ilo) y similares; grupos heterocíclicos no aromáticos fusionados tales como dihidroindolilo (por ejemplo, 2,3-dihidro-1H-indol-1-ilo), dihidroisoindolilo (por ejemplo, 1,3-dihidro-2H-isoindol-2-ilo), dihidrobenzofuranilo (por ejemplo, 2,3-

5 dihidrobenzofuran-5-ilo), dihidrobenzodioxinilo (por ejemplo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo), dihidrobenzodioxepinilo (por ejemplo, 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepinilo), tetrahydrobenzofuranilo (por ejemplo, 4,5,6,7-tetrahydrobenzofuran-3-ilo), cromenilo (por ejemplo, 4H-cromen-2-ilo, 2H-cromen-3-ilo), dihidroquinolinilo (por ejemplo, 1,2-dihidroquinolin-4-ilo), tetrahydroquinolinilo (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-ilo), dihidroisoquinolinilo (por ejemplo, 1,2-dihidroisoquinolin-4-ilo), tetrahydroisoquinolinilo (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-ilo), dihidroftalazinilo (por ejemplo, 1,4-dihidroftalazin-4-ilo) y similares; y otros similares.

El "grupo heterocíclico" mencionado antes opcionalmente tiene uno o más sustituyentes en posiciones sustituibles. Cuando el número de sustituyentes es dos o más, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

10 Los ejemplos del "heterociclo que contiene nitrógeno" del "heterociclo que contiene nitrógeno que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes" formado por R' y R" junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos incluyen un heterociclo que contiene nitrógeno no aromático de 4 a 7 miembros que contiene, como átomos constitutivos del anillo además de átomos de carbono, un átomo de nitrógeno y que opcionalmente contiene también 1 o 2 heteroátomos seleccionados de un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno. El heterociclo  
15 no aromático que contiene nitrógeno puede estar condensado con un anillo benceno.

Los ejemplos del heterociclo que contiene nitrógeno incluyen azetidina, pirrolidina, imidazolidina, pirazolidina, piperidina, homopiperidina, piperazina, homopiperazina, morfolina, homomorfolina, tiomorfolina, tio-homomorfolina, dihidrobenzoxazina (por ejemplo, 3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina), 1,2,3,4-tetrahydroquinolina, 7-aza-biciclo[2,2,1]heptano, y similares.

20 El "heterociclo que contiene nitrógeno" opcionalmente tiene 1 a 3, (con mayor preferencia 1 o 2) sustituyentes en posiciones sustituibles. Cuando el número de sustituyentes es dos o más, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

Los ejemplos del "grupo arilo" en la presente memoria descriptiva incluyen arilo C<sub>6-14</sub> tal como fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, bifenililo, 2-antrilo y similares. Entre ellos, es preferible arilo C<sub>6-10</sub> y el fenilo es más preferible. El arilo  
25 mencionado antes puede estar condensado con cicloalcano C<sub>3-10</sub> (los ejemplos del cicloalcano C<sub>3-10</sub> incluyen un anillo correspondiente al cicloalquilo C<sub>3-10</sub> mencionado antes) y los ejemplos del grupo fusionado incluyen tetrahidronaftilo, indanilo y similares.

Los ejemplos del "grupo heteroarilo" en la presente memoria descriptiva incluyen un grupo heterocíclico aromático monocíclico y un grupo heterocíclico aromático fusionado del "grupo heterocíclico" del "heterociclo que  
30 opcionalmente tiene uno o más sustituyentes" mencionado antes.

Cada símbolo en las fórmulas (I) y (II) se define en detalle a continuación.

R<sup>1</sup>

En las fórmulas (I) y (II),

35 R<sup>1</sup> es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, grupo metilo, grupo etilo, grupo propilo, grupo isopropilo, grupo isobutilo etc.) particularmente, isobutilo.

R<sup>2</sup>

En la fórmula (I), cuando el número de sustituyentes del "heterociclo que contiene nitrógeno que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes" formado por R' y R" junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos en el grupo  
representado por la fórmula -CO-NR'R" es dos o más, los sustituyentes respectivos pueden ser iguales o diferentes.

40 R<sup>2</sup> es

(1) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, pentilo) que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo hidroxilo,

(b) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

45 (c) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxi, etoxi),

(d) un grupo alquil C<sub>1-6</sub> carboniloxi (por ejemplo, acetiloxi),

(e) un grupo heterocíclico aromático (por ejemplo, piridilo) que tiene opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno,

(f) un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub> (por ejemplo, ciclopropilo), y

- (g) un grupo amino cíclico (por ejemplo, pirrolidinilo, piperidino, morfolino, tiomorfolino, piperazinilo, imidazolin-1-ilo, pirazolidin-1-ilo etc.) que tiene opcionalmente un grupo oxo,
- 5 (2) un grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros (1,2,4-triazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazolilo, tetrazolilo, tetrahidropirimidinilo, oxazolilo, piperidinilo, pirrolidinilo, hexahidropirimidinilo) que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> y un grupo oxo,
- (3) un grupo carboxi,
- (4) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo) que opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo heterocíclico no aromático (por ejemplo, dioxolilo) que opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo) y un grupo oxo,
- 10 (5) un grupo alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo (por ejemplo, acetilo) o
- (6) la fórmula: -CO-NR'R"

15 en donde R' y R" son cada uno un átomo de hidrógeno o R' y R" forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo que contiene nitrógeno (por ejemplo, azetidina, morfolina, pirrolidina, piperidina, 7-azabicyclo[2,2,1]heptano, homomorfina, dihidrobenzoxazina (por ejemplo, 3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina)) que opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo o átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor).

R<sup>3</sup>

- 20 En la fórmula (II), R<sup>3</sup> es un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxi, etoxi) opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxi, etoxi) o un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor), un grupo alquil C<sub>1-6</sub>-tio (por ejemplo, metiltio), un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub> (por ejemplo, ciclopropilo) opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo), un grupo arilo (por ejemplo, fenilo) o un grupo heteroarilo (por ejemplo, tienilo, tiazolilo, piridilo, pirazolilo, imidazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo) opcionalmente sustituido con un
- 25 grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo), más preferiblemente, un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxi, etoxi) que tiene opcionalmente el sustituyente mencionado.

X

En la fórmula (I), X es

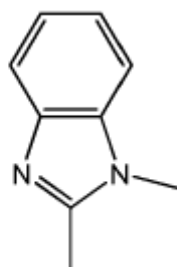
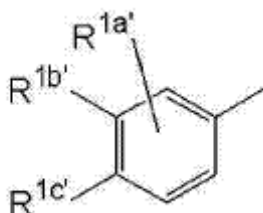
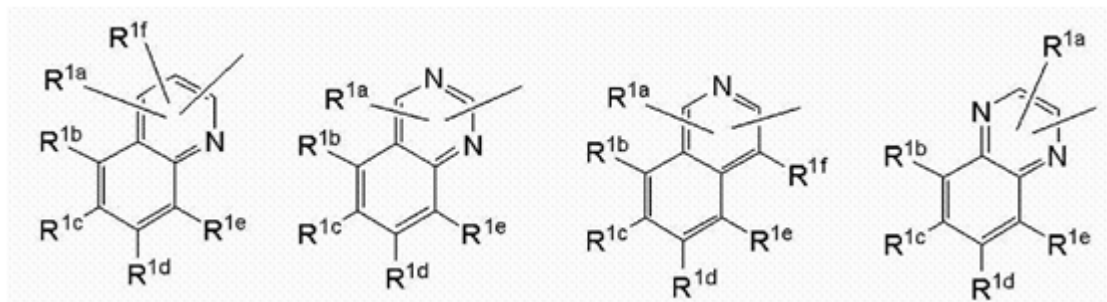
- (1) un átomo de hidrógeno;
- 30 (2) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, hexilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- (a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
- (b) un grupo hidroxilo,
- 35 (c) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxi, etoxi) que tiene opcionalmente un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxi) o un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
- (d) un grupo alquil C<sub>1-6</sub>-tio (por ejemplo, metiltio),
- (e) un grupo arilo (por ejemplo, fenilo),
- (f) un grupo ariloxi (por ejemplo, feniloxi) que opcionalmente tiene un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxi) o un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor), y
- 40 (g) un grupo heteroarilo (por ejemplo, tienilo, tiazolilo); o
- (3) un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub> (por ejemplo, ciclopropilo), más preferiblemente, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo) opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxi, etoxi).

X<sup>1</sup>

- 45 En la fórmula (II), grupo alquilenos C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metileno, etileno, trimetileno, tetrametileno).

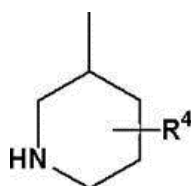
Anillo A y anillo A<sup>1</sup>

En la fórmula (I), el anillo A y en la fórmula (II), el anillo A' es



Anillo B

5 En la fórmula (II) el anillo B es



en donde R<sup>4</sup> es

- (1) un átomo de hidrógeno,
- (2) un grupo ciano (nitrilo),
- 10 (3) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, pentilo) que opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
  - (a) un grupo hidroxi,
  - (b) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxi, etoxi),
  - (c) un grupo alquil C<sub>1-6</sub>-carboniloxi (por ejemplo, acetiloxi),
  - 15 (d) un grupo heterocíclico aromático (por ejemplo, piridilo, pirazolilo, triazolilo) que tiene opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno,
  - (e) un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub> (por ejemplo, ciclopropilo) y
  - (f) un grupo amino cíclico (por ejemplo, pirrolidinilo, piperidino, morfolino, tiomorfolino, piperazinilo,



imidazolidin-1-ilo, pirazolidin-1-ilo, etc.) que opcionalmente tiene un grupo oxo,

- 5
- (4) un grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros (1,2,4-triazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazolilo, tetrazolilo, tetrahidropirimidinilo, oxazolilo, piperidinilo, pirrolidinilo, hexahidropirimidinilo) que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> y un grupo oxo,
- (5) un grupo carboxi,
- 10
- (6) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo) que opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo heterocíclico no aromático (por ejemplo, dioxolilo) que opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo) y un grupo oxo, o
- 15
- (7) un grupo representado por la fórmula: -CO-NR'R" en donde R' y R" son cada uno un átomo de hidrógeno o forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo que contiene nitrógeno (por ejemplo, azetidina, morfolina, pirrolidina, piperidina, 7-aza-biciclo[2,2,1]heptano, homomorfolina, dihidrobenzoxazina (por ejemplo, 3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina)) que opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor).

Ejemplos preferibles del compuesto (I) incluyen los siguientes.

Los ejemplos de las sales del compuesto (I) y del compuesto (II) incluyen sales de metales, sales de amonio, sales con bases orgánicas, sales con ácidos inorgánicos, sales con ácidos orgánicos, sales con aminoácidos básicos o ácidos, y similares.

20

Ejemplos preferibles de las sales metálicas incluyen sales de metales alcalinos tales como sal de sodio, sal de potasio, y similares; sales de metales alcalinotérreos tales como sal de calcio, sal de magnesio, sal de bario, y similares; sal de aluminio, y similares.

25

Ejemplos preferibles de la sal con base orgánica incluyen una sal con trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, 2,6-lutidina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, ciclohexilamina, dicitlohexilamina, N,N-dibenciletildiamina o similares.

Ejemplos preferibles de la sal con ácido inorgánico incluyen una sal con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, o similares.

30

Ejemplos preferibles de la sal con ácido orgánico incluyen una sal con ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, o similares.

Ejemplos preferibles de la sal con aminoácido básico incluyen una sal con arginina, lisina, ornitina, o similares.

Ejemplos preferibles de la sal con aminoácido ácido incluyen una sal con ácido aspártico, ácido glutámico, o similares.

35

De estos, es preferible una sal farmacéuticamente aceptable. Cuando el compuesto tiene un grupo funcional ácido, sus ejemplos incluyen sales inorgánicas tales como sales de metal alcalino (por ejemplo, sal de sodio, sal de potasio, etc.), sales de metal alcalinotérreo (por ejemplo, sal de calcio, sal de magnesio, sal de bario, etc.) y similares, sales de amonio, y similares. Cuando el compuesto tiene un grupo funcional básico, sus ejemplos incluyen sales con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares y sales con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, y similares.

40

Los métodos de producción del compuesto (I) y del compuesto (II) se muestran a continuación.

El compuesto (I) y el compuesto (II) se obtienen, por ejemplo, por métodos que se muestran en los siguientes esquemas de reacción o un método análogo a los mismos o similares.

45

Cada uno de los compuestos (II)-(XXXXI) mostrados en los esquemas de reacción pueden formar una sal. Ejemplos de la sal incluyen sales similares a las sales del compuesto (I) y del compuesto (II).

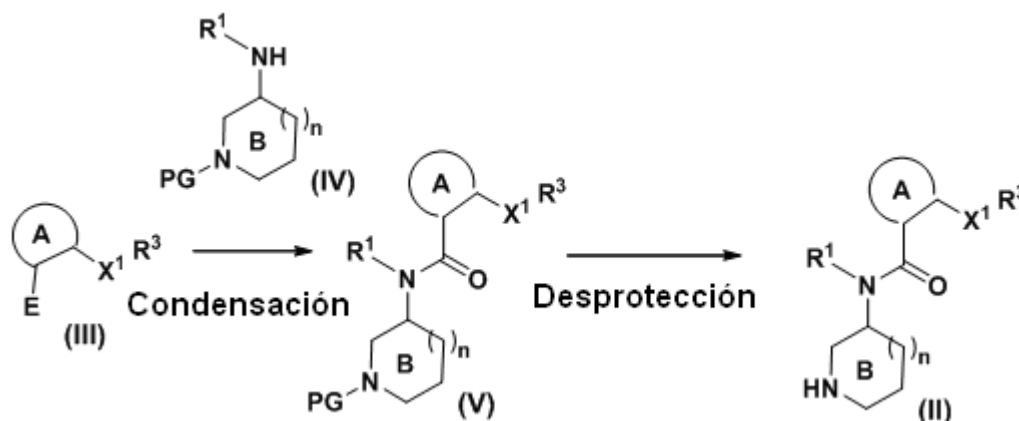
50

El compuesto obtenido en cada etapa se puede usar también para la siguiente reacción directamente como la mezcla de reacción o como un producto crudo. Además, también se puede aislar a partir de la mezcla de reacción según un método convencional y se puede aislar y purificar por un método conocido tal como transferencia de fases, concentración, extracción con disolventes, destilación fraccionada, conversión de pH, cristalización, recristalización, cromatografía y similares.

Los esquemas de reacción de los mismos se muestran a continuación.

Cada símbolo de los compuestos en los esquemas es como se ha definido anteriormente. R es un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>, E es un grupo carboxilo, una sal de metal alcalino de un grupo carboxilo, un grupo clorocarbonilo, un anhídrido ácido, un grupo triclorometilo, un grupo triclorometilcarbonilo o un grupo éster, Q es un átomo de hidrógeno o un átomo de un metal alcalino, W es un átomo de hidrógeno o cualquier sustituyente, V es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o un átomo de un metal alcalino, LG es un grupo saliente (por ejemplo, un grupo cloro, un grupo bromo, un grupo yodo, un grupo metanosulfonato, etc.) o un grupo hidroxilo y PG es un grupo N-protector (por ejemplo, un grupo bencilo, un grupo terc-butoxicarbonilo, un grupo benciloxicarbonilo, etc.).

(Reacción 1)



10

El compuesto (V) se puede producir por una reacción de condensación de compuesto (III) y compuesto (IV).

El compuesto (III) se puede producir según un método conocido *per se*, por ejemplo, el método descrito en Bioorganic and Medicinal Chemistry (Bioorg. Med. Chem.), 2001, vol. 9, page 1045–1057 y similares, o un método análogo.

15 El compuesto (IV) puede ser un producto comercialmente disponible o se puede producir según un método conocido *per se*, por ejemplo, el método descrito en Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters (Bioorg. Med. Chem. Lett.), 2005, vol. 15, page 833–838 o EP1757582 y similares, o un método análogo.

20 Cuando E es un grupo carboxilo, la reacción de condensación se realiza según una técnica convencional de síntesis de péptidos, por ejemplo, un método de cloruro de ácido, un método de anhídrido ácido, un método de anhídrido mixto, un método que usa N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), un método de éster activo, un método que usa N,N'-carbonyldiimidazol (CDI), un método que usa cianofosfato de dietilo (DEPC), un método que usa hidrocloreuro de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (WSC·HCl) y 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) o similares. El compuesto (IV) se utiliza en una proporción de aproximadamente 1 a 2 moles, preferiblemente aproximadamente 1,0 a 1,1 moles, por 1 mol de compuesto (III). El reactivo usado en el método mencionado antes se utiliza en una proporción desde aproximadamente 1 mol hasta un gran exceso, preferiblemente aproximadamente 1,1 hasta 5 moles, por 1 mol de compuesto (III). La temperatura de reacción es generalmente de -10 a 80 °C, preferiblemente de 0 a 30 °C.

30 Cuando E es una sal de metal alcalino de un grupo carboxilo, la reacción de condensación se realiza ventajosamente según un método que usa WSC·HCl y HOBt. El compuesto (IV) se utiliza en una cantidad de aproximadamente 1 a 2 moles, preferiblemente aproximadamente 1,0 a 1,1 moles, por 1 mol de compuesto (III). WSC·HCl se utiliza en una cantidad de aproximadamente 1 a 4 moles, preferiblemente aproximadamente 1,5 a 2,5 moles, por 1 mol de compuesto (III). HOBt se utiliza en una cantidad de aproximadamente 1 a 8 moles, preferiblemente aproximadamente 2,5 a 5,0 moles, por 1 mol de compuesto (III). La temperatura de reacción es generalmente de -10 a 100 °C, preferiblemente de 40 a 70 °C.

35 En ambos casos, la reacción de condensación se realiza preferiblemente en un disolvente. Los ejemplos del disolvente que se puede utilizar incluyen hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y similares, éteres tales como éter dietílico, tetrahydrofurano, dioxano y similares, amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares, dimetilsulfóxido, piridina, acetonitrilo y un disolvente mixto de los mismos.

40 Aunque el tiempo de reacción varía dependiendo del reactivo o disolvente que se utilice, generalmente es de 30 min a 3 días, preferiblemente de 30 min a 15 h.

El compuesto (V) también se puede producir llevando a cabo además la reacción mencionada antes en combinación con una o más de reacción de hidrólisis conocida, reacción de acilación, reacción de alquilación, reacción de

aminación, reacción de oxidación–reducción, reacción de ciclación, reacción de extensión de la cadena de carbono, reacción de intercambio de sustituyentes, y similares, como se desee.

El compuesto (II) se puede producir separando el grupo N–protector PG del compuesto (VI). Además, en cada una de las reacciones mencionadas antes, cuando el compuesto de partida tiene un grupo amino, un grupo carboxilo o un grupo hidroxilo como un sustituyente, se puede introducir en estos grupos un grupo protector generalmente utilizado en la química de los péptidos y similares. Por separación del grupo protector cuando sea necesario después de la reacción, se puede obtener el compuesto objetivo. La introducción o separación de estos grupos protectores se puede llevar a cabo según un método conocido *per se*, por ejemplo, el método descrito en Theodora W. Greene and Peter G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed.", Wiley–Interscience (1999) o similares.

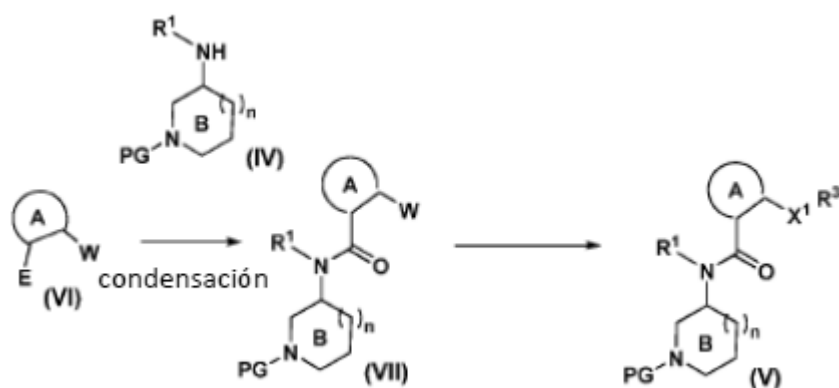
Los ejemplos del grupo amino–protector incluyen grupo formilo; grupo alquilo C<sub>1–6</sub>–carbonilo, grupo fenilcarbonilo, grupo alcoxi C<sub>1–6</sub>–carbonilo, grupo aliloxycarbonilo (Alloc), grupo feniloxycarbonilo, grupo fluorenilmetiloxycarbonilo (Fmoc), grupo aralquilo C<sub>7–10</sub>–carbonilo (por ejemplo, bencilcarbonilo, etc.), grupo aralquilo C<sub>7–10</sub>–carbonilo (por ejemplo, benciloxycarbonilo (Cbz), etc.), grupo aralquilo C<sub>7–10</sub> (por ejemplo, bencilo, etc.), grupo tritilo, grupo ftaloílo, grupo ditiasuccinilo, N,N–dimetilaminometileno, cada uno de los cuales tiene opcionalmente uno o más sustituyentes y similares. Los ejemplos del sustituyente incluyen grupo fenilo, átomo de halógeno, grupo alquilo C<sub>1–6</sub>–carbonilo, grupo alcoxi C<sub>1–6</sub> (por ejemplo, metoxi, etoxi, trifluorometoxi, etc.) opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo nitro, y similares y el número de los sustituyentes es 1 a 3.

Los ejemplos del grupo protector para el grupo carboxilo incluyen grupo alquilo C<sub>1–6</sub>, grupo alilo, grupo bencilo, grupo fenilo, grupo tritilo, grupo trialquilsililo, cada uno de los cuales tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, y similares. Los ejemplos del sustituyente incluyen un átomo de halógeno, un grupo formilo, un grupo alquilo C<sub>1–6</sub>–carbonilo, un grupo alcoxi C<sub>1–6</sub> (por ejemplo, metoxi, etoxi, trifluorometoxi, etc.) opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo nitro y similares y el número de los sustituyentes es 1 a 3.

Los ejemplos del grupo protector para el grupo hidroxilo incluyen grupo alquilo C<sub>1–6</sub>, grupo aralquilo C<sub>7–20</sub> (por ejemplo, bencilo, tritilo, etc.), un grupo formilo, grupo alquilo C<sub>1–6</sub>–carbonilo, grupo benzoílo, grupo aralquilo C<sub>7–10</sub>–carbonilo (por ejemplo, bencilcarbonilo, etc.), grupo 2–tetrahidropirranilo, grupo tetrahidrofuranilo, grupo trialquilsililo (por ejemplo, trimetilsililo, terc–butildimetilsililo, diisopropilmetilsililo, etc.), cada uno de los cuales opcionalmente tiene uno o más sustituyentes, y similares. Los ejemplos del sustituyente incluyen un átomo de halógeno, un grupo alquilo C<sub>1–6</sub>, un grupo fenilo, un grupo aralquilo C<sub>7–10</sub> (por ejemplo, bencilo, etc.), un grupo alcoxi C<sub>1–6</sub>, un grupo nitro y similares, y el número de los sustituyentes es 1 a 4.

Cuando el compuesto (II) se obtiene como un compuesto libre, se puede convertir en una sal objetivo mediante un método conocido *per se* o un método análogo y cuando se obtiene como una sal, se puede convertir en una forma libre u otra sal objetivo mediante un método conocido *per se* o un método análogo.

(Reacción 2)



El compuesto (VII) se puede producir mediante una reacción del compuesto (VI) con el compuesto (IV).

El compuesto (VI) puede ser un producto comercialmente disponible o se puede producir según un método conocido *per se*, por ejemplo, el método descrito en Journal of Organic Chemistry (J. Org. Chem.), 2002, vol. 67, page 9276–9287 y similares, o un método análogo.

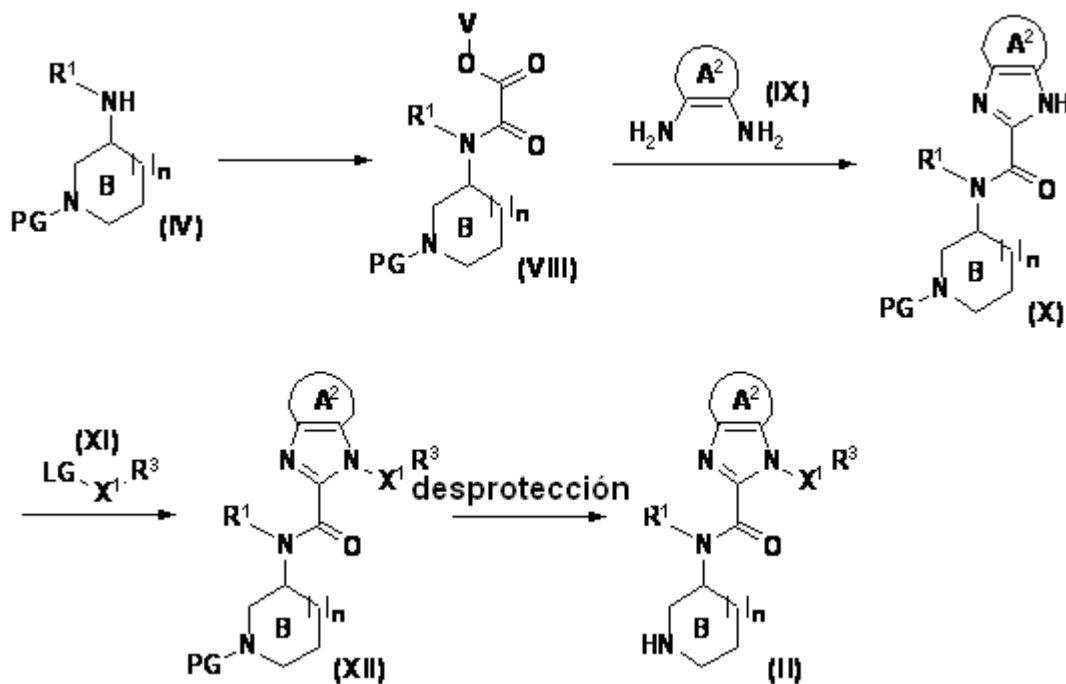
La reacción de condensación de compuesto (VI) y compuesto (IV) se puede realizar en las condiciones del método utilizado para la producción mencionada antes del compuesto (V).

El compuesto (V) se puede producir a partir del compuesto (VII).

La reacción desde el compuesto (VII) al compuesto (V) se puede realizar según un método conocido *per se*, por ejemplo, el método descrito en Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters (Bioorg. Med. Chem. Lett.), 2000, vol. 10, page 957–961 o Journal of Medicinal Chemistry (J. Med. Chem.), 1996, vol. 39, page 2856–2859 y similares, o un método análogo.

- 5 El compuesto (V) se puede producir también realizando además la reacción mencionada antes en combinación con una o más de hidrólisis conocida, reacción de acilación, reacción de alquilación, reacción de aminación, reacción de oxidación reducción, reacción de ciclación, reacción de extensión de la cadena de carbono, reacción de intercambio de sustituyentes y similares, como se desee.

(Reacción 3)



10 Este método se utiliza para la producción del compuesto (II) en donde al anillo  $A^1$  es un anillo de imidazol fusionado.

El compuesto (VIII) se puede producir a partir del compuesto (IV).

El compuesto (VIII) se puede producir utilizando el compuesto (IV) y según un método conocido, por ejemplo, el método descrito en Tetrahedron, 1993, vol. 49, page 4015–4034 y similares, o un método análogo.

- 15 El compuesto (IX) puede ser un producto comercialmente disponible o se puede producir según un método conocido *per se*, por ejemplo, el método descrito en Journal of Medicinal Chemistry (J. Med. Chem.), 1995, vol. 38, page 4906–4916 o Journal of American Chemical Society (J. Am. Chem. Soc.), 2006, vol. 128, page 8569–8574 o Bioorganic and Medicinal Chemistry (Bio. Med. Chem.), 1998, vol. 6, page 163–172 y similares, o un método análogo.

- 20 El compuesto (X) se puede producir a partir del compuesto (VIII) y del compuesto (IX) según un método conocido, por ejemplo, el método descrito en Journal of Chemical Society Perkin transaction 2 (J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2), 2001, page 1817–1823 o Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters (Bioorg. Med. Chem. Lett.), 2006, vol. 16, page 4638–4640 y similares, o un método análogo.

- 25 Cuando  $LG$  es un grupo saliente sustituible, el compuesto (XI) puede ser un producto comercialmente disponible o se puede producir según un método conocido *per se*, por ejemplo, el método descrito en el documento WO2005003122 y similares, o un método análogo.

Cuando  $LG$  es un grupo hidroxilo, el compuesto (XI) puede ser un producto disponible comercialmente o se puede producir según un método conocido *per se*, por ejemplo, el método descrito en el documento WO2005003122 y similares, o un método análogo.

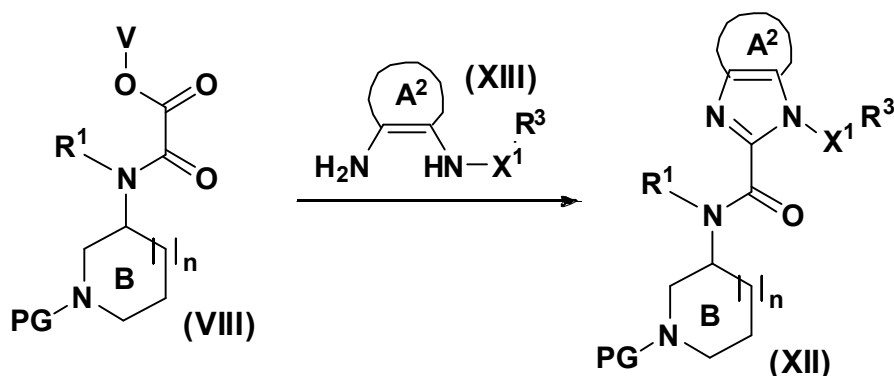
- 30 El compuesto (XII) se puede producir a partir del compuesto (X) y del compuesto (XI) según un método conocido, por ejemplo, el método descrito en el documento EP1479676 o en Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters (Bioorg. Med. Chem. Lett.), 2006, vol. 16, page 4638–4640 o Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters (Bioorg. Med. Chem. Lett.), 1997, vol. 7, page 2819–2824, y similares, o un método análogo.

El compuesto (XII) también se puede producir realizando además la reacción antes mencionada en combinación con una o más de hidrólisis conocida, reacción de acilación, reacción de alquilación, reacción de aminación, reacción de oxidación reducción, reacción de ciclación, reacción de extensión de la cadena de carbono, reacción de intercambio de sustituyentes y similares, como se desee.

- 5 El compuesto (II) se puede producir separando el grupo N-protector PG del compuesto (XII). En cada una de las reacciones mencionadas antes, cuando el compuesto de partida tiene un grupo amino, un grupo carboxilo o un grupo hidroxilo como un sustituyente, estos grupos pueden ser protegidos con un grupo protector usado generalmente en la química de los péptidos y similares. En este caso, el compuesto objetivo se puede obtener separando el grupo protector cuando sea necesario después de la reacción. Estos grupos protectores pueden ser introducidos o separados según un método conocido *per se*, por ejemplo, el método descrito en Theodora W. Greene and Peter G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed.", Wiley-Interscience (1999), y similares.

- 15 Cuando el compuesto (II) se obtiene como un compuesto libre, se puede convertir en una sal objetivo mediante un método conocido *per se* o un método análogo y cuando se obtiene como una sal, se puede convertir en una forma libre u otra sal objetivo mediante un método conocido *per se*, o un método análogo.

(Reacción 4)



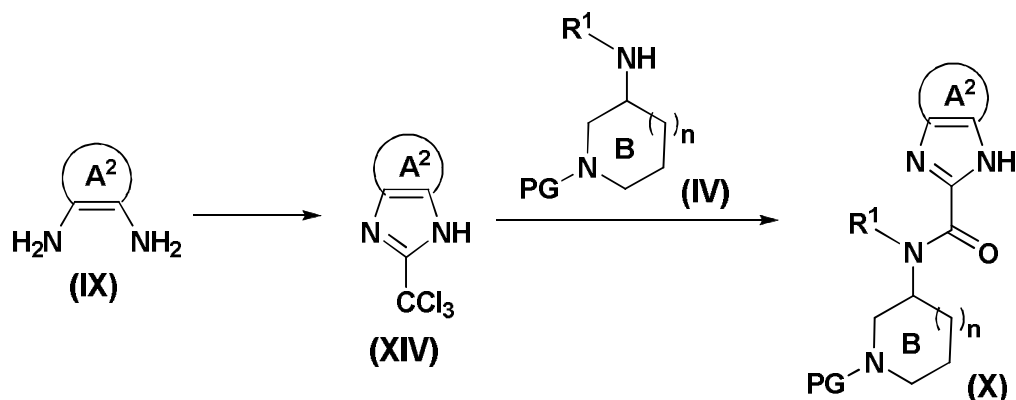
El compuesto (XII) se puede producir también a partir del compuesto (VIII) y del compuesto (XIII).

- 20 El compuesto (XIII) puede ser un producto comercialmente disponible o se puede producir según un método conocido *per se*, por ejemplo, el método descrito en Heterocycles (Heterocycles), 1998, vol. 48, page 1347-1364 y similares, o un método análogo.

La reacción para producir el compuesto (XII) a partir del compuesto (VIII) y del compuesto (XIII) se puede realizar en las condiciones empleadas para la producción del compuesto (X).

- 25 El compuesto (XII) también se puede producir realizando además la reacción mencionada antes en combinación con una o más de hidrólisis conocida, reacción de acilación, reacción de alquilación, reacción de aminación, reacción de oxidación reducción, reacción de ciclación, reacción de extensión de la cadena de carbono, reacción del intercambio de sustituyentes y similares, como se desee.

(Reacción 5)

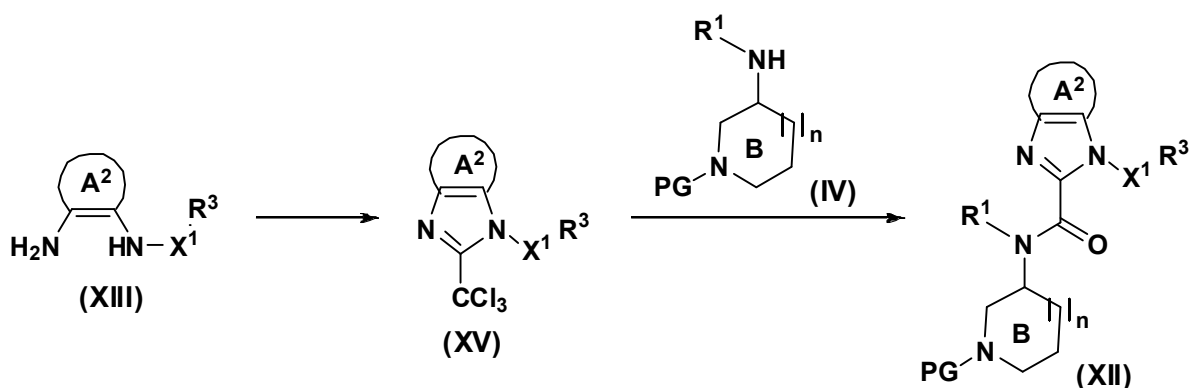


El compuesto (XIV) se puede producir utilizando el compuesto (IX) y según un método conocido, por ejemplo, el método descrito en Journal of Medicinal Chemistry (J. Med. Chem.), 2005, vol. 48, page 8289–8298 y similares, o un método análogo.

5 El compuesto (X) se puede producir a partir del compuesto (XIV) y del compuesto (IV) según un método conocido, por ejemplo, el método descrito en Journal of Medicinal Chemistry (J. Med. Chem.), 2005, vol. 48, page 8289–8298 page y similares, o un método análogo.

10 El compuesto (X) también se puede producir realizando la reacción mencionada antes en combinación con una o más de hidrólisis conocida, reacción de acilación, reacción de alquilación, reacción de aminación, reacción de oxidación reducción, reacción de ciclación, reacción de extensión de la cadena de carbono, reacción de intercambio de sustituyentes y similares, como se desee.

(Reacción 6)

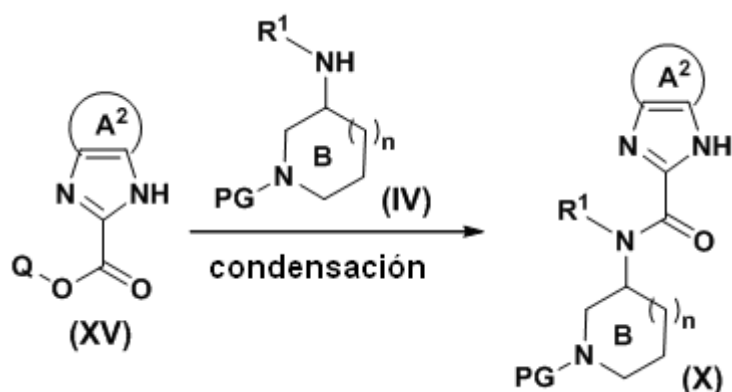


15 El compuesto (XV) se puede producir utilizando el compuesto (XIII) y según un método conocido, por ejemplo, el método descrito en Journal of Medicinal Chemistry (J. Med. Chem.), 2005, vol. 48, page 8289–8298 y similares, o un método análogo.

El compuesto (XII) se puede producir a partir del compuesto (XV) y del compuesto (IV) según un método conocido, por ejemplo, el método descrito en Journal of Medicinal Chemistry (J. Med. Chem.), 2005, vol. 48, page 8289–8298 y similares, o un método análogo.

20 El compuesto (XII) también se puede producir realizando además la reacción antes mencionada en combinación con una o más de hidrólisis conocida, reacción de acilación, reacción de alquilación, reacción de aminación, reacción de oxidación reducción, reacción de ciclación, reacción de extensión de la cadena de carbono, reacción de intercambio de sustituyentes y similares, como se desee.

(Reacción 7)

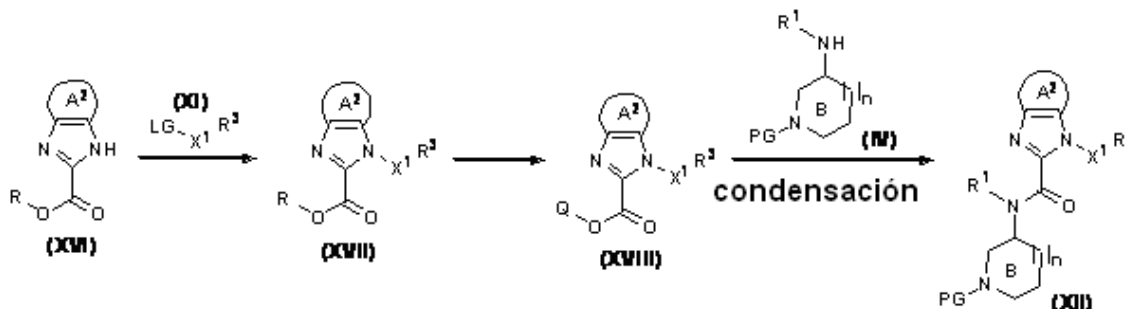


25 El compuesto (XV) puede ser un producto disponible comercialmente o se puede producir según un método conocido *per se*, por ejemplo, el método descrito en Heterocycles (Heterocycles), 2006, vol. 67, page 769–775 y similares, o un método análogo.

30 El compuesto (X) se puede producir a partir del compuesto (XV) y del compuesto (IV) según un método conocido, por ejemplo, el método descrito en Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters (Bioorg. Med. Chem. Lett.), 1997, vol. 7, page 1863–1868 y similares, o un método análogo.

El compuesto (X) también se puede producir realizando la reacción antes mencionada en combinación con una o más de hidrólisis conocida, reacción de acilación, reacción de alquilación, reacción de aminación, reacción de oxidación reducción, reacción de ciclación, reacción de extensión de la cadena de carbono, reacción de intercambio de sustituyentes y similares, como se desee.

5 (Reacción 8)



El compuesto (XVI) puede ser un producto comercialmente disponible o se puede producir según un método conocido *per se*, por ejemplo, el método descrito en Journal of Organic Chemistry (J. Org. Chem.), 2002, vol. 69, page 2626–2629 y similares, o un método análogo.

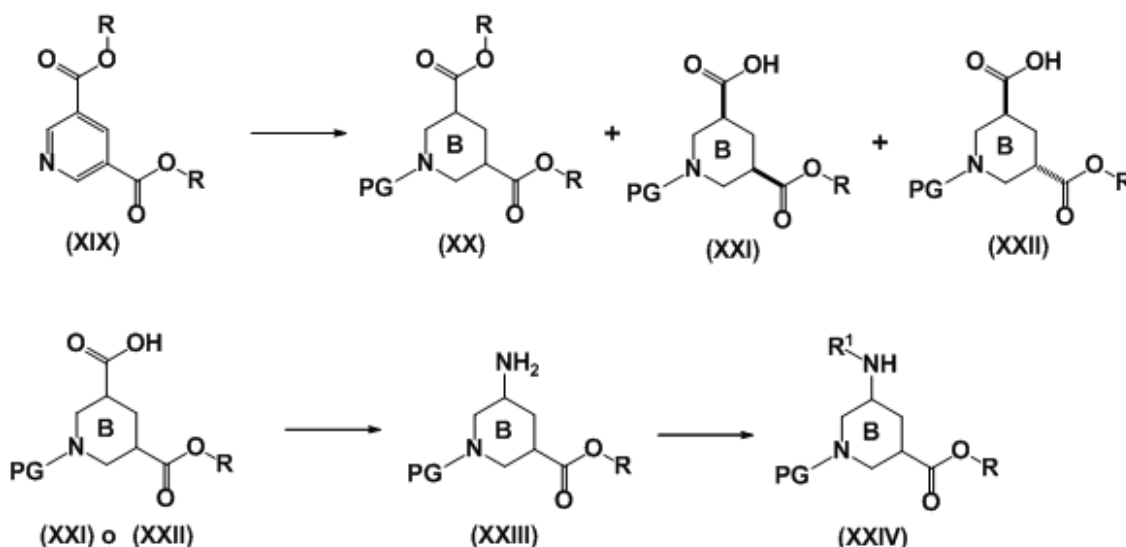
10 El compuesto (XVII) se puede producir a partir del compuesto (XVI) y del compuesto (XI) según un método conocido, por ejemplo, el método descrito en el documento EP1479676 o en Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters (Bioorg. Med. Chem. Lett.), 2006, vol. 16, page 4638–4640 o Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters (Bioorg. Med. Chem. Lett.), 1997, vol. 7, page 2819–2824 y similares, o un método análogo.

15 El compuesto (XVIII) se puede producir sometiendo el compuesto (XVII) a hidrólisis conocida, por ejemplo, hidrólisis alcalina o hidrólisis ácida.

El compuesto (XII) se puede producir a partir del compuesto (XVIII) y del compuesto (IV) según un método conocido, por ejemplo, el método descrito en Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters (Bioorg. Med. Chem. Lett.), 1997, vol. 7, page 1863–1868 y similares, o un método análogo.

20 El compuesto (XII) también se puede producir realizando además la reacción antes mencionada en combinación con una o más de hidrólisis conocida, reacción de acilación, reacción de alquilación, reacción de aminación, reacción de oxidación reducción, reacción de ciclación, reacción de extensión de la cadena de carbono, reacción de intercambio de sustituyentes y similares, como se desee.

(Reacción 9)



25 Este método se utiliza para la producción de un compuesto en donde el compuesto (IV) es una estructura mostrada por el compuesto (XXIV).

El compuesto (XIX) se puede producir según un método conocido *per se*, por ejemplo, en el documento US6018046, etc., o un método análogo.

Los compuestos (XX), (XXI) y (XXII) pueden ser producidos, cada uno, sometiendo el compuesto (XIX) a una reacción de reducción conocida, por ejemplo, una reacción de hidrogenación en presencia de un catalizador metálico y similares y luego introduciendo un grupo PG (un grupo protector) mediante reacciones conocidas.

5 La reacción de hidrogenación y la introducción subsiguiente del grupo protector (grupo PG) se pueden realizar según un método conocido, por ejemplo, el método descrito en Tetrahedron Letters (Tetrahedron Lett.), 1994, vol. 35, page 4515–4518 o Tetrahedron: Asymmetry (Tetrahedron: Asymmetry), 2003, vol. 14, page 1541–1545 o Tetrahedron Letters (Tetrahedron Lett.), 2003, vol. 44, page 1611–1614 y similares, o un método análogo.

10 La reacción de hidrogenación se realiza más ventajosamente bajo condiciones ácidas. Los ejemplos preferidos del ácido para esta etapa incluyen ácidos minerales tales como ácido mineral, ácido clorhídrico y similares, ácidos orgánicos tales como ácido acético y similares, y similares. La cantidad de ácido a utilizar es desde aproximadamente 1 mol hasta un gran exceso por 1 mol de compuesto (XIX).

15 Como el catalizador metálico usado para la reacción de hidrogenación, por ejemplo, son preferibles rodio sobre carbono, óxido de platino, paladio sobre carbono, aleación de óxido de rodio–platino, y similares. La cantidad del catalizador a utilizar es de aproximadamente 0,01 g a 1 g, preferiblemente de aproximadamente 0,05 g a 0,3 g, por 1 g de compuesto (XIX).

20 La reacción de hidrogenación se realiza ventajosamente utilizando un disolvente inerte a la reacción. El disolvente no está particularmente limitado en tanto que la reacción tenga lugar, por ejemplo, son preferibles, un ácido orgánico tal como ácido acético y similares, un ácido mineral tal como ácido clorhídrico y similares, alcoholes tales como metanol, etanol, propanol y similares, hidrocarburos tales como benceno, tolueno, ciclohexano, hexano y similares, éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano y similares, ésteres tales como acetato de etilo y similares, disolventes altamente polares tales como N,N–dimetilformamida o N–metilpirrolidona y similares o un disolvente mezcla de ellos y similares.

Aunque el tiempo de reacción varía dependiendo de los reactivos y disolventes que se usen, es generalmente de 30 min a 60 h, preferiblemente de 30 min a 30 h.

25 La temperatura de reacción es generalmente de 0 a 150 °C, preferiblemente de 20 a 70 °C.

30 Después de la reacción de reducción, la mezcla de reacción se neutraliza añadiendo una base inorgánica (por ejemplo, hidróxido de sodio, carbonato de potasio, etc.), una base orgánica (por ejemplo, trietilamina, etc.) y similares y se concentra o, la mezcla de reacción se concentra directamente y el concentrado se neutraliza añadiendo una base inorgánica (por ejemplo, hidróxido de sodio, carbonato de potasio, etc.), una base orgánica (por ejemplo, trietilamina, etc.) y similares, y el grupo protector (grupo PG) se introduce en la misma para dar los compuestos (XX), (XXI) y (XXII). El grupo protector (grupo PG) se puede introducir según un método conocido *per se*, por ejemplo, el método descrito en Theodora W. Greene and Peter G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed.", Wiley–Interscience (1999), y similares.

35 Los compuestos (XX), (XXI) y (XXII) se pueden aislar de la mezcla de compuestos (XX), (XXI) y (XXII), respectivamente, mediante un método de purificación conocido, por ejemplo, cromatografía en columna de gel de sílice, recristalización, cromatografía líquida de alta presión y similares.

El compuesto (XXI) también se puede producir según un método conocido *per se*, por ejemplo, el método descrito en el documento WO97/18813 y similares, o un método análogo.

40 El compuesto (XXIII) se puede producir mediante una reacción de reordenamiento (por ejemplo, reordenamiento de Curtius y similares) de compuesto (XXI) o compuesto (XXII).

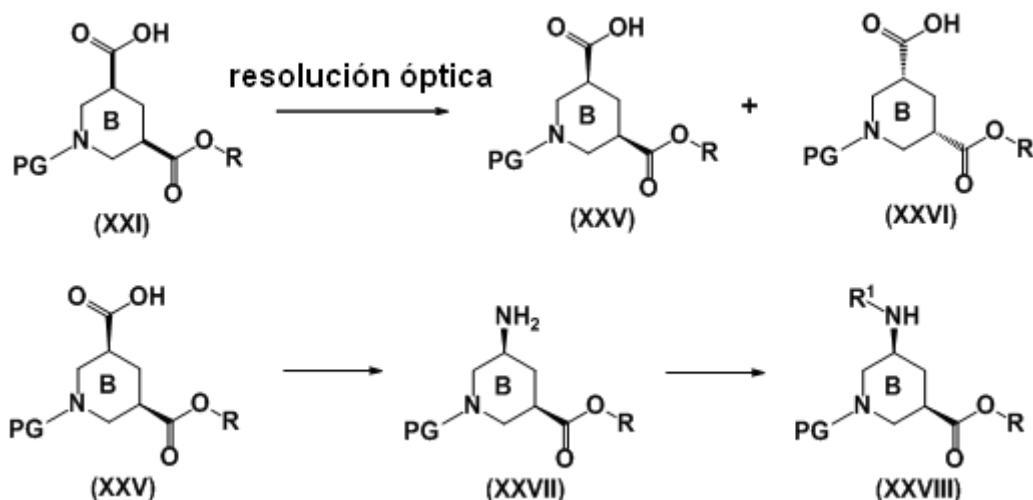
El compuesto (XXIII) se puede producir según un método conocido *per se*, por ejemplo, el método descrito en el documento US5817678 y similares, o un método análogo.

El compuesto (XXIV) se puede producir mediante una reacción para introducir el sustituyente R<sup>1</sup> en el grupo amino del compuesto (XXIII) (por ejemplo, alquilación reductora).

45 El compuesto (XXIV) se puede producir según un método conocido, por ejemplo, Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters (Bioorg. Med. Chem. Lett.), 2005, vol. 15, page 833–838 o un método análogo.



(Reacción 10)



Este método se utiliza para la producción de un compuesto en donde el compuesto (IV) es una estructura mostrada por el compuesto (XXVIII).

- 5 El compuesto (XXV) se puede separar del compuesto (XXI), que es una mezcla de los compuestos (XXV) y (XXVI), mediante un método de purificación conocido, por ejemplo, el método de la sal de diastereoisómeros, cromatografía en columna ópticamente activa, y similares.

El compuesto (XXV) se puede producir también según un método conocido *per se*, por ejemplo, el método descrito en Tetrahedron Letters, 2003, vol. 44, page 1611–1614 y similares, o un método análogo.

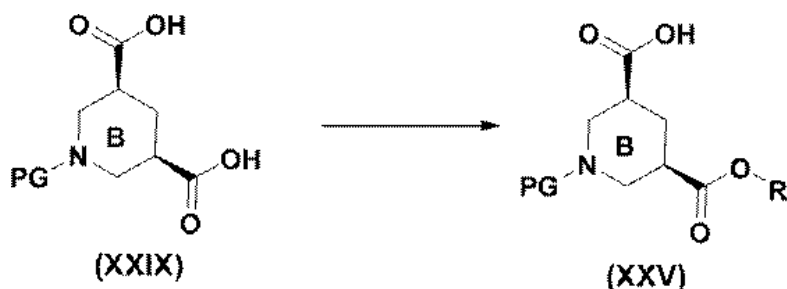
- 10 El compuesto (XXVII) se puede producir mediante una reacción de reordenamiento (por ejemplo, reordenamiento de Curtius y similares) del compuesto (XXV).

El compuesto (XXVII) se puede producir según un método conocido, por ejemplo, el método descrito en Tetrahedron Letters, 2003, vol. 44, page 1611–1614 y similares, o un método análogo.

- 15 El compuesto (XXVIII) se puede producir mediante una reacción para introducir el sustituyente R<sup>1</sup> en el grupo amino del compuesto (XXVII) (por ejemplo, alquilación reductora).

El compuesto (XXVIII) se puede producir según un método conocido, por ejemplo, Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters (Bioorg. Med. Chem. Lett.), 2005, vol. 15, page 833–838 o un método análogo.

(Reacción 11)

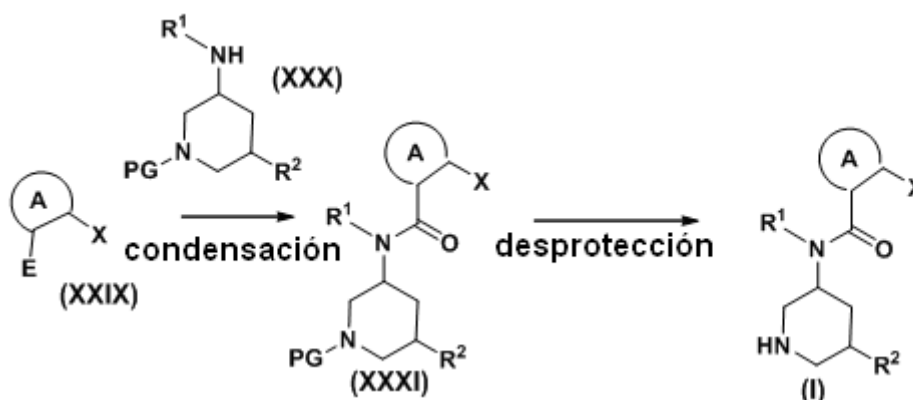


- 20 El compuesto (XXIX) también se puede producir según un método conocido *per se*, por ejemplo, el método descrito en Tetrahedron Letters, 2003, vol. 44, page 1611–1614 y similares, o un método análogo.

El compuesto (XXV) se puede producir mediante una reacción de esterificación asimétrica conocida y utilizando el compuesto (XXIX).

- 25 El compuesto (XXV) también se puede producir según un método conocido, por ejemplo, el método descrito en Journal of American Chemical Society (J. Am. Chem. Soc.), 2000, vol. 122, page 9542–9543 y similares, o un método análogo.

(Reacción 12)



El compuesto (XXXI) se puede producir mediante una reacción de condensación de compuesto (XXIX) y compuesto (XXX).

- 5 El compuesto (XXIX) se puede producir según un método conocido *per se*, por ejemplo, el método descrito en Bioorganic and Medicinal Chemistry (Bioorg. Med. Chem.), 2001, vol. 9, page 1045–1057 y similares o Journal of Medicinal Chemistry (J. Med. Chem.), 1995, vol. 38, page 86–97 u Organic and Biomolecular Chemistry, 2003, vol. 1, page 2103–2110 o Chemistry of Heterocyclic Compounds (Chemistry of Heterocyclic Compounds), 1982, vol. 18, page 758–761 o los documentos WO2007094513 o EP1867331, o un método análogo.
- 10 El compuesto (XXX) puede ser un producto comercialmente disponible o se puede producir según un método conocido *per se*, por ejemplo, el método descrito en Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters (Bioorg. Med. Chem. Lett.), 2005, vol. 15, page 833–838 o EP1757582 y similares, el método descrito para la síntesis del compuesto (XXVIII) o un método análogo.

15 Cuando E es un grupo carboxilo, la reacción de condensación se realiza mediante un método general de síntesis de péptidos, por ejemplo, el método del cloruro ácido, el método del anhídrido ácido, el método de anhídrido ácido mixto, un método que usa N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), un método de actividad éster, un método que usa N,N'-carbonildiimidazol (CDI), un método que usa cianofosfato de dietilo (DEPC), un método que usa hidrocloreuro de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (WSC·HCl) y 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) y similares. El compuesto (XXX) se utiliza en una proporción de aproximadamente 1 a 2 moles, preferiblemente aproximadamente de 1,0 a 1,1 moles, por 1 mol de compuesto (XXIX). El reactivo usado en el método antes mencionado se utiliza en una proporción desde aproximadamente 1 mol hasta un gran exceso, preferiblemente aproximadamente de 1,1 a 5 moles, por 1 mol de compuesto (XXIX). La temperatura de reacción es generalmente de -10 a 80 °C, preferiblemente de 0 a 30 °C.

25 Cuando E es una sal de metal alcalino de un grupo carboxilo, la reacción de condensación se realiza ventajosamente mediante un método que utiliza WSC·HCl y HOBt. El compuesto (XXX) se utiliza en una proporción de aproximadamente 1 a 2 moles, preferiblemente aproximadamente 1,0 a 1,1 moles, por 1 mol de compuesto (XXIX). El WSC·HCl se utiliza en una proporción de aproximadamente 1 a 4 moles, preferiblemente aproximadamente 1,5 a 2,5 moles, por 1 mol de compuesto (XXIX). El HOBt se utiliza en una proporción de aproximadamente 1 a 8 moles, preferiblemente aproximadamente 2,5 a 5,0 moles, por 1 mol de compuesto (XXIX). La temperatura de reacción es generalmente de -10 a 100 °C, preferiblemente de 40 a 70 °C.

35 En cualquier caso, la reacción de condensación se realiza preferiblemente en un disolvente y los ejemplos del disolvente incluyen hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y similares, éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano y similares, amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares, dimetilsulfóxido, piridina, acetonitrilo y un disolvente mezcla de los mismos.

Aunque el tiempo de reacción varía dependiendo de los reactivos y disolventes que se utilicen, es generalmente de 30 min a 3 días, preferiblemente de 30 min a 15 h.

40 El compuesto (XXXI) también se puede producir realizando además la reacción antes mencionada en combinación con una o más de hidrólisis conocida, reacción de acilación, reacción de alquilación, reacción de aminación, reacción de oxidación reducción, reacción de ciclación, reacción de extensión de la cadena de carbono, reacción de intercambio de sustituyentes y similares, como se desee.

El compuesto (I) se puede producir separando el grupo N-protector PG del compuesto (XXXI). En cada una de las reacciones antes mencionadas, cuando el compuesto de partida tiene un grupo amino, un grupo carboxilo o un

grupo hidroxilo como un sustituyente, estos grupos pueden ser protegidos con un grupo protector generalmente usado en la química de péptidos y similares. En este caso, el compuesto objetivo se puede obtener separando el grupo protector como sea necesario después de la reacción. Estos grupos protectores pueden ser introducidos o separados según un método conocido *per se*, por ejemplo, el método descrito en Theodora W. Greene and Peter G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed.", Wiley-Interscience (1999) y similares, o un método análogo.

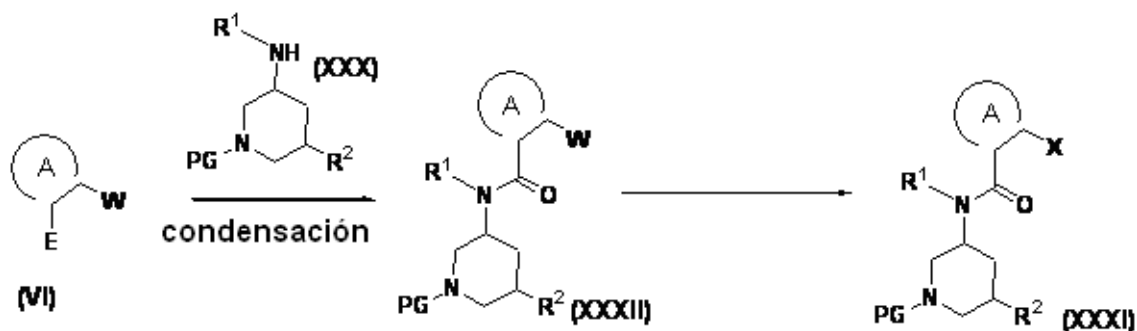
Como el grupo amino-protector, se pueden mencionar, por ejemplo, un grupo formilo; un grupo alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo, un grupo fenilcarbonilo, un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo, un grupo aliloxycarbonilo (Alloc), un grupo feniloxycarbonilo, un grupo fluorenilmetiloxycarbonilo (Fmoc), un grupo aralquil C<sub>7-10</sub>-carbonilo (por ejemplo, bencilcarbonilo y similares), un grupo aralquiloxi C<sub>7-10</sub>-carbonilo (por ejemplo, benciloxycarbonilo (Cbz) y similares), un grupo aralquilo C<sub>7-10</sub> (por ejemplo, bencilo y similares), un grupo tritilo, un grupo ftaloilo, un grupo ditiasuccinoilo, un grupo N,N-dimetilaminometileno, teniendo cada uno opcionalmente uno o más sustituyentes y similares. Como sustituyentes, se pueden usar, por ejemplo, un grupo fenilo, un átomo de halógeno, un grupo alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo, un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno (por ejemplo, metoxi, etoxi, trifluorometoxi y similares), un grupo nitro y similares. El número de los sustituyentes es 1 a 3.

Como el grupo carboxilo-protector, se pueden mencionar, por ejemplo, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo alilo, un grupo bencilo, un grupo fenilo, un grupo tritilo, un grupo trialquilsililo, teniendo cada uno opcionalmente uno o más sustituyentes, y similares. Como sustituyentes, se pueden usar, por ejemplo, un átomo de halógeno, un grupo formilo, un grupo alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo, un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno (por ejemplo, metoxi, etoxi, trifluorometoxi y similares), un grupo nitro y similares. El número de los sustituyentes es 1 a 3.

Como el grupo hidroxil-protector, se puede mencionar, por ejemplo, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo aralquilo C<sub>7-20</sub> (por ejemplo, bencilo, tritilo y similares), un grupo formilo, un grupo alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo, un grupo benzoilo, un grupo aralquil C<sub>7-10</sub>-carbonilo (por ejemplo, bencilcarbonilo y similares), un grupo 2-tetrahidropiranilo, un grupo tetrahydrofuranilo, un grupo trialquilsililo (por ejemplo, trimetilsililo, terc-butildimetilsililo, diisopropiletilsililo y similares), teniendo cada uno opcionalmente uno o más sustituyentes, y similares. Como sustituyentes, se pueden usar, por ejemplo, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo fenilo, un grupo aralquilo C<sub>7-10</sub> (por ejemplo, bencilo y similares), un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>, un grupo nitro y similares. El número de los sustituyentes es 1 a 4.

Cuando el compuesto (I) se obtiene como un compuesto libre, se puede convertir en la sal objetivo según un método conocido *per se* o un método análogo y cuando se obtiene como una sal, se puede convertir en un compuesto libre u otra sal objetivo según un método conocido *per se*, o un método análogo.

(Reacción 13)



El compuesto (XXXII) se puede producir haciendo reaccionar el compuesto (VI) con el compuesto (XXX).

El compuesto (VI) puede ser un producto comercialmente disponible o se puede producir según un método conocido *per se*, por ejemplo, el método descrito en Journal of Organic Chemistry (J. Org. Chem.), 2002, vol. 67, page 9276-9287 y similares, o un método análogo.

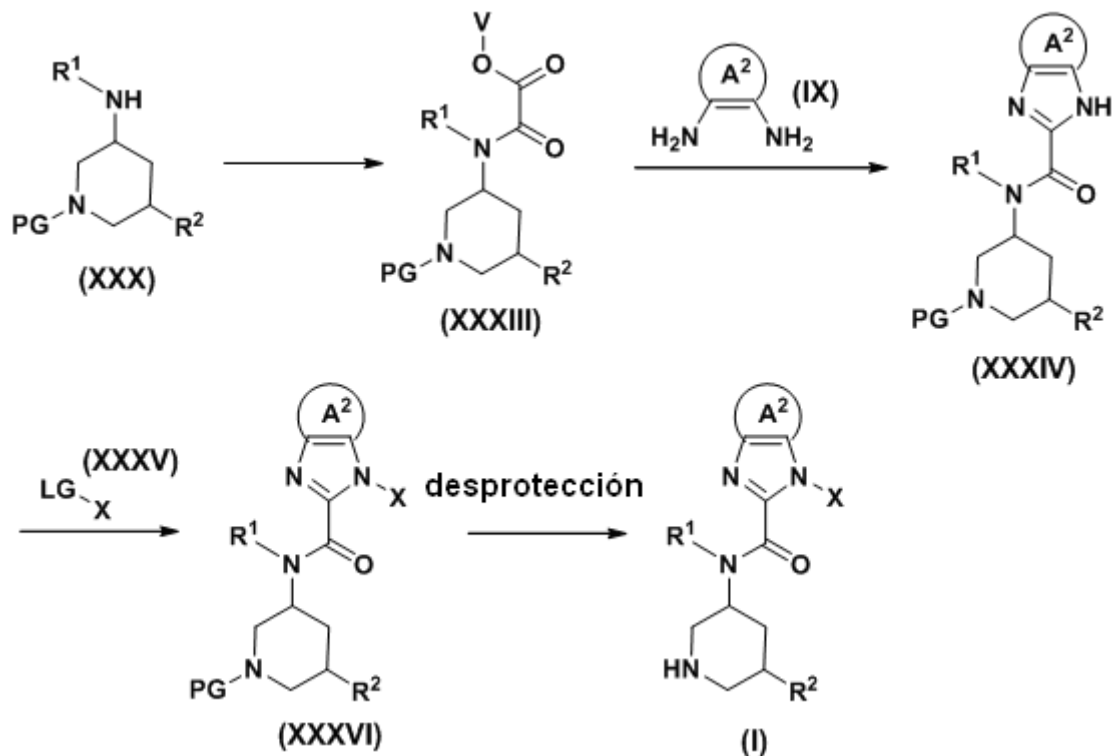
La reacción de condensación del compuesto (VI) y del compuesto (XXX) puede ser realizada en las condiciones empleadas para la producción del compuesto antes mencionado (V).

El compuesto (XXXI) se puede producir a partir del compuesto (XXXII).

La reacción del compuesto (XXXII) al compuesto (XXXI) se puede realizar según un método conocido *per se*, por ejemplo, el método descrito en Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters (Bioorg. Med. Chem. Lett.), 2000, vol. 10, page 957-961 o Journal of Medicinal Chemistry (J. Med. Chem.), 1996, vol. 39, page 2856-2859 y similares, o un método análogo.

El compuesto (XXXI) también se puede producir realizando la reacción antes mencionada en combinación con una o más de hidrólisis conocida, reacción de acilación, reacción de alquilación, reacción de aminación, reacción de oxidación reducción, reacción de ciclación, reacción de extensión de la cadena de carbono, reacción de intercambio de sustituyentes y similares, como se desee.

5 (Reacción 14)



Este método se puede usar para la producción del compuesto (I) en donde el anillo A es un anillo imidazol fusionado.

El compuesto (XXXIII) se puede producir a partir del compuesto (XXX).

10 El compuesto (XXXIII) se puede producir utilizando el compuesto (XXX) y según un método conocido, por ejemplo, el método descrito en Tetrahedron (Tetrahedron), 1993, vol. 49, page 4015–4034 y similares, o un método análogo.

El compuesto (IX) puede ser un producto comercialmente disponible o se puede producir según un método conocido *per se*, por ejemplo, el método descrito en Journal of Organic Chemistry (J. Org. Chem.), 1995, vol. 38, page 4906–4916 o Journal of American Chemical Society (J. Am. Chem. Soc.), 2006, vol. 128, page 8569–8574 o Bioorganic and Medicinal Chemistry (Bio. Med. Chem.), 1998, vol. 6, page 163–172 y similares, o un método análogo.

15 El compuesto (XXXIV) se puede producir a partir del compuesto (XXXIII) y del compuesto (IX) según un método conocido, por ejemplo, el método descrito en Journal of Chemical Society Perkin transaction 2 (J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2), 2001, page 1817–1823 o Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters (Bioorg. Med. Chem. Lett.), 2006, vol. 16, page 4638–4640 y similares, o un método análogo.

20 El compuesto (XXXIV) también se puede producir realizando además la reacción antes mencionada en combinación con una o más de hidrólisis conocida, reacción de acilación, reacción de alquilación, reacción de aminación, reacción de oxidación reducción, reacción de ciclación, reacción de extensión de la cadena de carbono, reacción de intercambio de sustituyentes y similares, como se desee.

25 Cuando  $LG$  es un grupo saliente sustituible, el compuesto (XXXV) puede ser un producto comercialmente disponible o se puede producir según un método conocido *per se*, por ejemplo, el método descrito en el documento WO2005003122 y similares, o un método análogo.

Cuando  $LG$  es un grupo hidroxilo, el compuesto (XXXV) puede ser un producto comercialmente disponible o se puede producir según un método conocido *per se*, por ejemplo, el método descrito en el documento WO2005003122 y similares, o un método análogo.

30 El compuesto (XXXVI) se puede producir a partir del compuesto (XXXIV) y del compuesto (XXXV) según un método

conocido, por ejemplo, el método descrito en el documento EP1479676 o en *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* (Bioorg. Med. Chem. Lett.), 2006, vol. 16, page 4638–4640 o *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* (Bioorg. Med. Chem. Lett.), 1997, vol. 7, page 2819–2824 y similares, o un método análogo.

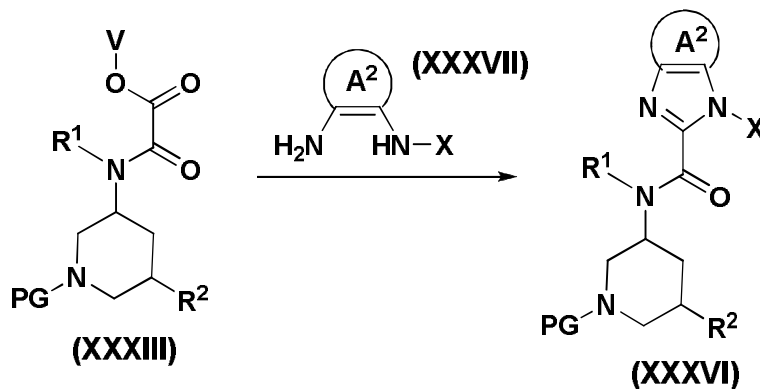
5 El compuesto (XXXVI) también se puede producir realizando además la reacción antes mencionada en combinación con una o más de hidrólisis conocida, reacción de acilación, reacción de alquilación, reacción de aminación, reacción de oxidación reducción, reacción de ciclación, reacción de extensión de la cadena de carbono, reacción de intercambio de sustituyentes y similares, como se desee.

10 El compuesto (I) se puede producir separando el grupo N-protector PG del compuesto (XXXVI). En cada una de las reacciones antes mencionadas, cuando el compuesto de partida tiene un grupo amino, un grupo carboxilo o un grupo hidroxilo como un sustituyente, estos grupos pueden ser protegidos con un grupo protector usado generalmente en la química de los péptidos y similares. En este caso, el compuesto objetivo se puede obtener separando el grupo protector como sea necesario después de la reacción. Estos grupos protectores pueden ser introducidos o separados según un método conocido *per se*, por ejemplo, un método análogo al método descrito en Theodora W. Greene and Peter G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed.", Wiley-Interscience (1999) y similares.

15 Cuando X del compuesto (I) es un átomo de hidrógeno, el compuesto se puede producir separando el grupo N-protector PG del compuesto (XXXIV). En cada una de las reacciones antes mencionadas, cuando el compuesto de partida tiene un grupo amino, un grupo carboxilo o un grupo hidroxilo como un sustituyente, estos grupos pueden ser protegidos con un grupo protector usado generalmente en la química de los péptidos y similares. En este caso, el compuesto objetivo se puede obtener separando el grupo protector como sea necesario después de la reacción. Estos grupos protectores pueden ser introducidos o separados según un método conocido *per se*, por ejemplo, un método análogo al método descrito en Theodora W. Greene and Peter G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed.", Wiley-Interscience (1999) y similares.

20 Cuando el compuesto (I) se obtiene como un compuesto libre, se puede convertir en una sal objetivo mediante un método conocido *per se* o un método análogo y cuando se obtiene como una sal, se puede convertir en una forma libre u otra sal objetivo mediante un método conocido *per se* o un método análogo.

(Reacción 15)



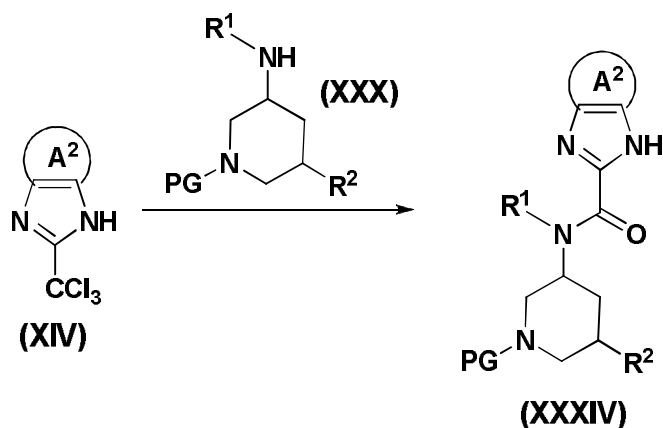
El compuesto (XXXVI) también se puede producir a partir del compuesto (XXXIII) y del compuesto (XXXVII).

30 El compuesto (XXXVII) puede ser un producto comercialmente disponible o se puede producir según un método conocido *per se*, por ejemplo, el método descrito en *Heterocycles* (Heterocycles), 1998, vol. 48, page 1347–1364 y similares, o un método análogo.

La reacción para producir el compuesto (XXXVI) a partir del compuesto (XXXIII) y del compuesto (XXXVII) se puede realizar en las condiciones empleadas para la producción del compuesto (XXXIV).

35 El compuesto (XXXVI) también se puede producir realizando además la reacción antes mencionada en combinación con una o más de hidrólisis conocida, reacción de acilación, reacción de alquilación, reacción de aminación, reacción de oxidación reducción, reacción de ciclación, reacción de extensión de la cadena de carbono, reacción de intercambio de sustituyentes y similares, como se desee.

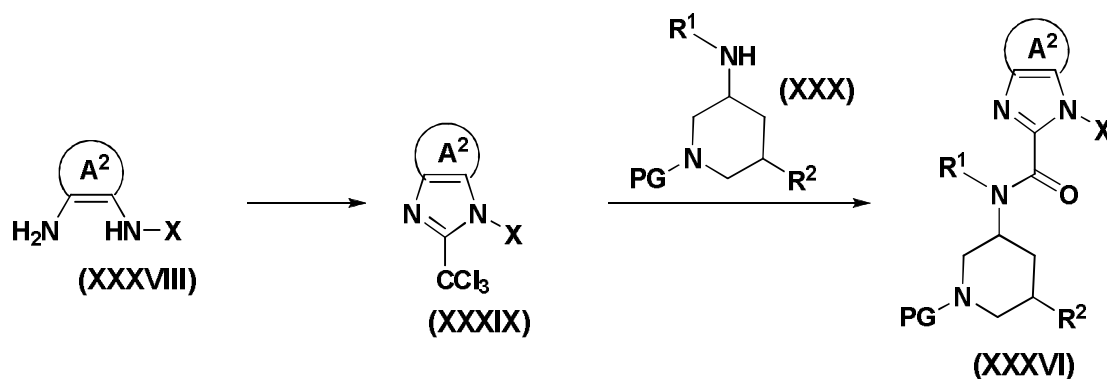
(Reacción 16)



5 El compuesto (XXXIV) se puede producir a partir del compuesto (XIV) y del compuesto (XXX) según un método conocido, por ejemplo, el método descrito en Journal of Medicinal Chemistry (J. Med. Chem.), 2005, vol. 48, page 8289–8298 y similares, o un método análogo.

El compuesto (XXXIV) también se puede producir realizando además la reacción mencionada más arriba en combinación con una o más de hidrólisis conocida, reacción de acilación, reacción de alquilación, reacción de aminación, reacción de oxidación reducción, reacción de ciclación, reacción de extensión de la cadena de carbono, reacción de intercambio de sustituyentes y similares, como se desee.

10 (Reacción 17)

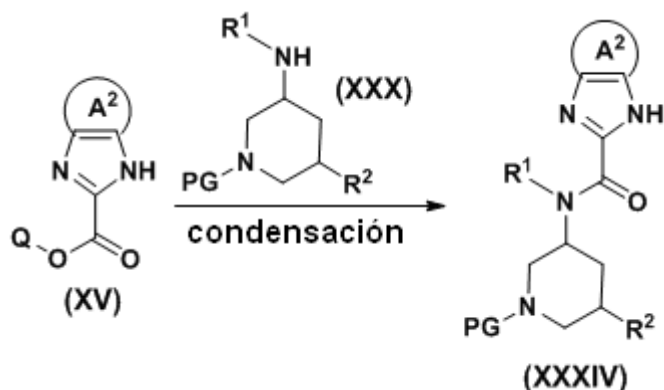


El compuesto (XXXIX) se puede producir utilizando el compuesto (XXXVIII) y según un método conocido, por ejemplo, el método descrito en Journal of Medicinal Chemistry (J. Med. Chem.), 2005, vol. 48, page 8289–8298 y similares, o un método análogo.

15 El compuesto (XXXVI) se puede producir a partir del compuesto (XXXIX) y del compuesto (XXX) según un método conocido, por ejemplo, el método descrito en Journal of Medicinal Chemistry (J. Med. Chem.), 2005, vol. 48, page 8289–8298 y similares, o un método análogo.

20 El compuesto (XXXVI) también se puede producir realizando además la reacción antes mencionada en combinación con una o más de hidrólisis conocida, reacción de acilación, reacción de alquilación, reacción de aminación, reacción de oxidación reducción, reacción de ciclación, reacción de extensión de la cadena de carbono, reacción de intercambio de sustituyentes y similares, como se desee.

(Reacción 18)

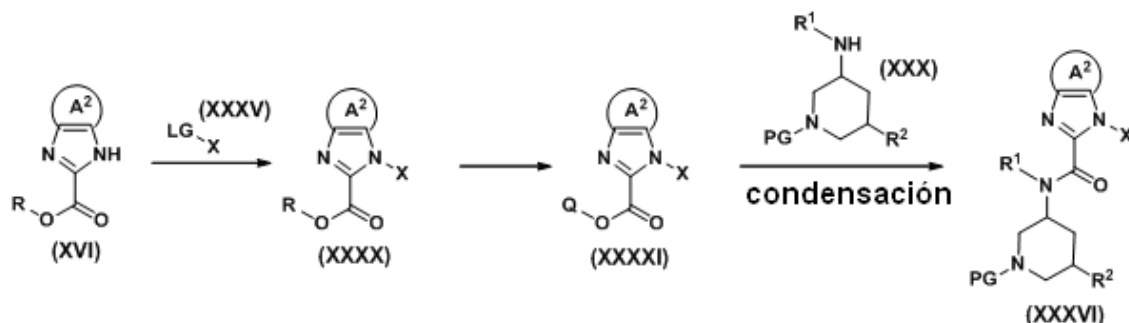


5 El compuesto (XV) puede ser un producto comercialmente disponible o se puede producir según un método conocido *per se*, por ejemplo, el método descrito en *Heterocycles*, 2006, vol. 67, page 769–775 y similares, o un método análogo.

El compuesto (XXXIV) se puede producir a partir del compuesto (XV) y del compuesto (XXX) según un método conocido, por ejemplo, el método descrito en *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters (Bioorg. Med. Chem. Lett.)*, 1997, vol. 7, page 1863–1868 y similares, o un método análogo.

10 El compuesto (XXXIV) se puede producir también realizando además la reacción antes mencionada en combinación con una o más de hidrólisis conocida, reacción de acilación, reacción de alquilación, reacción de aminación, reacción de oxidación reducción, reacción de ciclación, reacción de extensión de la cadena de carbono, reacción de intercambio de sustituyentes y similares, como se desee.

(Reacción 19)



15 El compuesto (XVI) puede ser un producto comercialmente disponible o se puede producir según un método conocido *per se*, por ejemplo, el método descrito en *Journal of Organic Chemistry (J. Org. Chem.)*, 2004, vol. 69, page 2626–2629 y similares, o un método análogo.

20 El compuesto (XXXX) se puede producir a partir del compuesto (XVI) y del compuesto (XXXV) según un método conocido, por ejemplo, el método descrito en el documento EP1479676 o en *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters (Bioorg. Med. Chem. Lett.)*, 2006, vol. 16, page 4638–4640 o *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters (Bioorg. Med. Chem. Lett.)*, 1997, vol. 7, page 2819–2824 y similares, o un método análogo.

El compuesto (XXXXI) se puede producir mediante una hidrólisis conocida, por ejemplo, hidrólisis alcalina o hidrólisis ácida.

25 El compuesto (XXXVI) se puede producir a partir del compuesto (XXXXI) y del compuesto (XXX) según un método conocido, por ejemplo, el método descrito en *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters (Bioorg. Med. Chem. Lett.)*, 1997, vol. 7, page 1863–1868 y similares, o un método análogo.

30 El compuesto (XXXVI) también se puede producir realizando además la reacción antes mencionada en combinación con una o más de hidrólisis conocida, reacción de acilación, reacción de alquilación, reacción de aminación, reacción de oxidación reducción, reacción de ciclación, reacción de extensión de la cadena de carbono, reacción de intercambio de sustituyentes y similares, como se desee.

El compuesto (I) y el compuesto (II) se pueden usar como profármacos.

Un profármaco del compuesto (I) o del compuesto (II) significa un compuesto que se convierte en el compuesto (I) o el compuesto (II) con una reacción debida a una enzima, un ácido gástrico, etc. en condiciones fisiológicas en el cuerpo viviente, es decir, un compuesto que se convierte en el compuesto (I) o el compuesto (II) con oxidación, reducción, hidrólisis, etc. según una enzima; un compuesto que se convierte en el compuesto (I) o el compuesto (II) por hidrólisis, etc., debido al ácido gástrico, etc.

Los ejemplos de un profármaco del compuesto (I) o del compuesto (II) incluyen un compuesto en donde un grupo amino del compuesto (I) o del compuesto (II) es acilado, alquilado o fosforilado (por ejemplo, un compuesto en donde el grupo amino del compuesto (I) o del compuesto (II) es eicosanoilado, alanilado, pentilaminocarbonilado, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metoxicarbonilado, tetrahidrofuranilado, pirrolidilmetilado, pivaloiloximetilado o terc-butilado y similares); un compuesto en donde un grupo hidroxilo del compuesto (I) o del compuesto (II) es acilado, alquilado, fosforilado o boratado (por ejemplo, un compuesto en donde un grupo hidroxilo del compuesto (I) o del compuesto (II) es acetilado, palmitoilado, propanoilado, pivaloilado, succinilado, fumarilado, alanilado o dimetilaminometilcarbonilado y similares); un compuesto en donde un grupo carboxilo del compuesto (I) o del compuesto (II) es esterificado o amidado (por ejemplo, un compuesto en donde un grupo carboxilo del compuesto (I) o del compuesto (II) es etilesterificado, fenilesterificado, carboximetil esterificado, dimetilaminometilesterificado, pivaloiloximetilesterificado, etoxicarboniloxietilesterificado, ftalidilesterificado, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilesterificado, ciclohexiloxicarbonilesterificado o metilamidado y similares), y similares. Estos compuestos se pueden producir a partir del compuesto (I) mediante un método conocido *per se*.

Un profármaco del compuesto (I) y del compuesto (II) también puede ser uno que se convierte en el compuesto (I) o el compuesto (II) en condiciones fisiológicas, tales como las descritas en IYAKUHIN no KAIHATSU (Development of Pharmaceuticals), Vol,7, Design of Molecules, p,163-198, publicado por HIROKAWA SHOTEN (1990).

Cuando el compuesto (I) y el compuesto (II) tienen un isómero tal como un isómero óptico, estereoisómero, isómero posicional, isómero rotacional y similares, cualesquiera isómeros y una mezcla de los mismos están comprendidos en el compuesto (I) o el compuesto (II). Por ejemplo, cuando el compuesto (I) o el compuesto (II) tiene un isómero óptico, un isómero óptico resuelto a partir de un racemato también está comprendido en el compuesto (I) y el compuesto (II). Tal isómero se puede obtener como un producto único por un método de síntesis, un método de separación (por ejemplo, concentración, extracción con disolventes, cromatografía en columna, recristalización, etc.), un método de resolución óptica (por ejemplo, recristalización fraccional, un método de columna quiral, un método de diastereoisómeros, etc.) y similares conocidos *per se*.

El compuesto (I) y el compuesto (II) puede ser un cristal y tanto un cristal simple como una mezcla de cristales están comprendidos en el compuesto (I) y el compuesto (II). Los cristales pueden ser producidos por cristalización según métodos de cristalización conocidos *per se*.

El compuesto (I) y el compuesto (II) pueden ser un solvato (por ejemplo, hidrato, etc.) o un no solvato (por ejemplo, no hidrato, etc.), y ambos están comprendidos en el compuesto (I) y el compuesto (II).

Un compuesto marcado con un isótopo (por ejemplo,  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{125}\text{I}$  y similares), y similares, también está comprendido en el compuesto (I) y el compuesto (II).

El compuesto convertido con deuterio en donde  $^1\text{H}$  se ha convertido en  $^2\text{H}(\text{D})$  también está comprendido en el compuesto (I) y el compuesto (II).

El compuesto (I) o el compuesto (II) o sus sales (de aquí en adelante abreviado algunas veces como un compuesto de la presente invención) o el profármaco del compuesto (I) o del compuesto (II) o sus sales presentan una actividad superior inhibidora de renina. Tienen baja toxicidad (por ejemplo, toxicidad aguda, toxicidad crónica, toxicidad genética, toxicidad reproductiva, toxicidad cardíaca, interacción de fármacos, carcinogenicidad, etc.) y alta solubilidad en agua y son excelentes en los aspectos de estabilidad, farmacocinética (absorbabilidad, distribución, metabolismo, excreción, etc.) y eficacia, siendo así útiles en medicina.

El compuesto de la presente invención actúa como un fármaco inhibidor de la renina en mamíferos (por ejemplo, ratón, rata, hámster, conejo, gato, perro, ganado vacuno, oveja, mono, ser humano, etc.), y es útil como fármaco inhibidor del sistema RA por la inhibición de la biosíntesis de Ang II, y es útil como agente para la profilaxis o tratamiento de varias enfermedades causadas por el sistema RA.

Los ejemplos de dichas enfermedades incluyen hipertensión (por ejemplo, hipertensión, hipertensión vascular renal, hipertensión renoparenquimatosa, aldosteronismo primario, síndrome de Cushing etc.), anomalía del ritmo circadiano de la presión arterial, enfermedades cardíacas (por ejemplo, hipertrofia cardíaca, insuficiencia cardíaca aguda, insuficiencia cardíaca crónica incluyendo insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia de expansión, miopatía cardíaca, angina de pecho, miocarditis, fibrilación auricular, arritmia, taquicardia, infarto cardíaco etc.), trastornos cerebrovasculares (por ejemplo, trastorno cerebrovascular asintomático, isquemia cerebral transitoria, demencia cerebrovascular, encefalopatía hipertensiva, infarto cerebral, etc.), edema cerebral, trastorno cerebral circulatorio, recurrencia y secuela de trastornos cerebrovasculares (por ejemplo, síntoma neurótico, síntoma



psíquico, síntoma subjetivo, trastorno en las actividades de la vida cotidiana, etc.), trastorno de circulación periférica isquémica, isquemia miocárdica, insuficiencia venosa, avance de insuficiencia cardíaca después de infarto de miocardio, enfermedades renales (por ejemplo, nefritis, glomerulonefritis, glomeruloesclerosis, insuficiencia renal, síndrome nefrótico, vasculopatía trombótica, complicación de diálisis, daño orgánico incluyendo nefropatía por irradiación de radiación etc.), arterioesclerosis que incluye aterosclerosis (por ejemplo, aneurisma, arterioesclerosis coronaria, arterioesclerosis cerebral, arterioesclerosis periférica etc.), hipertrofia vascular, hipertrofia u obliteración vascular y daños orgánicos después de intervención (por ejemplo, angioplastia coronaria transluminal percutánea, uso de stent, angioscopia coronaria, ultrasonido intravascular, terapia trombolítica con dounce, etc.), reobliteración y restenosis vascular posterior al bypass, policitemia, hipertensión, daño orgánico e hipertrofia vascular después de trasplante, rechazo después de trasplante, enfermedades oculares (por ejemplo, glaucoma, hipertensión ocular, etc.), trombosis, trastorno orgánico múltiple, disfunción endotelial, tinitus hipertensivo, otras enfermedades cardiovasculares (por ejemplo, trombosis venosa profunda, trastorno circulatorio periférico obstructivo, arteriosclerosis obliterante, tromboangiitis obliterante, trastorno circulatorio cerebral isquémico, enfermedad de Raynaud, enfermedad de Berger, etc.), trastornos metabólicos y/o nutricionales (por ejemplo, diabetes, tolerancia de glucosa alterada, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, neuropatía diabética, retinopatía diabética, neuropatía diabética, obesidad, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hiperuricacidemia, hiperpotasemia, hipernatremia etc.), síndrome metabólico, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD), enfermedades de degeneración nerviosa (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Creutzfeldt–Jakob, esclerosis múltiple, esclerosis amiotrófica lateral, encefalopatía por SIDA etc.), trastorno del sistema nervioso central (por ejemplo, daños tales como hemorragia cerebral e infarto cerebral, y sus secuelas y complicaciones, lesión cerebral, lesión espinal, edema cerebral, mal funcionamiento sensorial, trastorno funcional sensorial, trastorno del sistema nervioso autónomo, mal funcionamiento del sistema nervioso autónomo etc.), demencia, migraña, defectos de memoria, trastorno de consciencia, amnesia, síntoma de ansiedad, síntoma catatónico, estado mental de malestar, trastorno del sueño, agripnia, sicopatías (por ejemplo, depresión, epilepsia, alcoholismo etc.), enfermedades inflamatorias (por ejemplo, artritis tales como artritis reumatoide, osteoartritis, mielitis reumatoide, periostitis etc.; inflamación después de operación o lesión; remisión de edema; faringitis; cistitis; neumonía; dermatitis atópica; enfermedades intestinales inflamatorias tales como enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, etc.; meningitis; enfermedad inflamatoria ocular; enfermedad inflamatoria pulmonar tal como neumonía, silicosis pulmonar, sarcoidosis pulmonar, tuberculosis pulmonar etc.), enfermedades alérgicas (por ejemplo, rinitis alérgica, conjuntivitis, alergia gastrointestinal, polinosis, anafilaxis etc.), enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neumonía intersticial, neumonía por pneumocytis carinni, enfermedades del colágeno (por ejemplo, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, poliarteritis, etc.), enfermedades hepáticas (por ejemplo, hepatitis que incluye hepatitis crónica, cirrosis hepática etc.), hipertensión portal, trastornos del sistema digestivo (por ejemplo, gastritis, úlcera gástrica, cáncer gástrico, trastorno gástrico después de operación, dispepsia, úlcera esofágica, pancreatitis, pólipo de colon, coelitis, enfermedad hemorroidal, ruptura de varices de esófago y estómago etc.), enfermedades sanguíneas y/o mielopoyéticas (por ejemplo, eritrocitosis, púrpura vascular, anemia hemolítica autoinmune, síndrome de coagulación intravascular diseminada, mielopatía múltiple, etc.), enfermedades óseas (por ejemplo, fractura, refractura, osteoporosis, osteomalacia, enfermedad ósea de Paget, mielitis esclerosante, artritis reumatoide, disfunción de tejido articular y similares causado por osteoartritis de la rodilla y enfermedades similares a estas), tumor sólido, tumores (por ejemplo, melanoma maligno, linfoma maligno, cáncer de órganos digestivos (por ejemplo, estómago, intestino, etc.), cáncer y caquexia después de cáncer, cáncer con metástasis, endocrinopatía (por ejemplo, enfermedad de Addison, feocromocitoma, etc.), enfermedades de órganos urinarios y/o genitales masculinos (por ejemplo, cistitis, hipertrofia prostática, cáncer prostático, enfermedades infecciosas sexuales etc.), trastornos femeninos (por ejemplo, trastorno climatérico, gestosis, endometriosis, histerioma, enfermedad ovárica, enfermedad de mamas, enfermedades infecciosas sexuales, etc.), enfermedad relacionada con el ambiente y factores ocupacionales (por ejemplo, riesgo de radiación, riesgo por ultravioleta, infrarrojo o rayo láser, mal de altura etc.), enfermedades respiratorias (por ejemplo, síndrome de resfriado, neumonía, asma, hipertensión pulmonar, trombosis pulmonar y embolismo pulmonar etc.), enfermedades infecciosas (por ejemplo, enfermedades infecciosas virales con citomegalovirus, influenza virus, herpes virus etc., rickettsiosis, enfermedades infecciosas bacterianas etc.), toxemias (por ejemplo, sepsis, shock séptico, shock endotóxico, sepsis por gramnegativos, síndrome de shock tóxico etc.), enfermedades otorrinolaringológicas (por ejemplo, síndrome de Meniere, tinitus, disgeusia, vértigo, desequilibrio, disfagia, etc.), enfermedades cutáneas (por ejemplo, queloide, hemangioma, psoriasis etc.), enfermedades oculares (por ejemplo, catarata, glaucoma etc.), hipotensión intradialítica, miastenia gravis, enfermedades sistémicas tales como síndrome de fatiga crónica y similares.

El compuesto de la presente invención se puede usar en combinación con un fármaco terapéutico de hipertensión existente tal como un inhibidor de la ECA (captopril, maleato de enalapril, alacepril, hidrocloreuro de delapril, hidrocloreuro de imidapril, hidrocloreuro de quinapril, cilzapril, hidrocloreuro de temocapril, trandolapril, hidrocloreuro de benazepril, perindopril, lisinopril, etc.), un BRA (losartán potásico, candesartán cilexetilo, valsartán, TAK–536, TAK–491, TAK–591, irbesartán, telmisartán, eprosartán, olmesartán medoxomilo, etc.), un antagonista del receptor de aldosterona (espironolactona, eplerenona, etc.), un inhibidor del canal de ion Ca (hidrocloreuro de verapamilo, hidrocloreuro de diltiazem, nifedipino, besilato de amlodipino, azelnidipino, aranidipino, hidrocloreuro de efonidipino, cilnidipino, hidrocloreuro de nicardipino, nisoldipino, nitrendipino, nilvadipino, hidrocloreuro de barnidipino, felodipino, hidrocloreuro de benidipino, hidrocloreuro de manidipino, etc.), diurético (triclormetiazida, hidroclorotiazida, bencilhidroclorotiazida, indapamida, tripamida, meticrano, mefrusida, furosemida, triamtereno, clortalidona, etc.), un  $\beta$ -bloqueante (hidrocloreuro de propranolol, atenolol, tartrato de metoprolol, fumarato de bisoprolol, etc.), un  $\alpha,\beta$ -

bloqueante (carvedilol, etc.), y similares.

Además, el compuesto de la presente invención también se puede usar en combinación con un fármaco antitrombótico tal como heparina sódica, heparina de calcio, warfarina de calcio (Warfarina), un inhibidor del factor Xa de coagulación sanguínea, fármaco que tiene una función de corrección del equilibrio del sistema de coagulación-fibrinólisis, un inhibidor de trombina oral (argatroban, dabigatran, etc.), un fármaco trombolítico (tPA, uroquinasa, etc.), un fármaco antiplaquetario [aspirina, sulfpirazona (Anturane), dipiridamol (Persantine), hidrocloreuro de ticlopidina (Panaldine), clopidogrel, cilostazol (Pletal), antagonista de GPIIb/IIIa (abciximab, tirofiban, etc.)], y similares. Asimismo, el compuesto se puede usar en combinación con un fármaco hipolipemiente o un fármaco hipocolesterolemiante. Los ejemplos de estos incluyen un inhibidor de la escualeno sintasa (acetato de lapaquistat, etc.), fibratos (clofibrato, benzafibrato, genfibrozilo, etc.), ácido nicotínico, sus derivados y análogos (acipimox, probucol, etc.), una resina de unión a ácido biliar (colestiramina, colestipol, etc.), un ácido graso omega-3 poliinsaturado (EPA) (ácido eicosapentenoico), DHA (ácido docosahexaenoico), o una de sus mezclas etc.), un compuesto que inhibe la absorción de colesterol (sitosterol, neomicina, etc.), y un inhibidor de la escualeno epoxidasa (NB-598 y sus análogos, etc.). Por otra parte, otros componentes de combinación posibles son una oxidoescualeno-lanosterol ciclasa, por ejemplo, un derivado de decalina, un derivado de azadecalina, un derivado de indano y similares. También es posible la combinación con un inhibidor de HMG-CoA reductasa (3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa) (hidrato de atorvastatina de calcio, pravastatina de sodio, simvastatina, itavastatina, lovastatina, fluvastatina, etc.).

El compuesto de la presente invención se puede usar también en combinación con un fármaco terapéutico para la diabetes o un fármaco terapéutico para complicaciones diabéticas. Por ejemplo, el compuesto de la presente invención se puede usar en combinación con una preparación de insulina, un fármaco potenciador de la sensibilidad a la insulina [hidrocloreuro de pioglitazona, rosiglitazona, etc.], un inhibidor de  $\alpha$ -glucosidasa [voglibosa, acarbosa, miglitol, emiglitato, etc.], biguanida [fenformina, metformina, buformina, etc.], secretagogo de insulina [tolbutamida, glibenclamida, gliclazida, nateglinida, mitiglinida, glicemipirida etc.], un inhibidor de dipeptidilpeptidasa IV [benzoato de alogliptina, Vidagliptina (LAF237), P32/98, Saxagliptina (BMS-477118), etc.], secretagogo de insulina por sensibilidad a glucosa (TAK-875 etc.), agonista de GPR40, activador de GK, inhibidor de SGLT (dapagliflozina, remogliflozina, etc.), Kinedak, Penfill, Humulin, Euglucon, Glimicron, Daonil, Novolin, Monotard, Glucobay, Dimelin, Rastinon, Bacilcon, Deamelin S, familia de Iszilin, o similares.

Además, el compuesto se puede usar también junto con otros componentes farmacéuticos, que incluyen un medicamento para enfermedad ósea, un fármaco protector miocárdico, un medicamento para una enfermedad de las arterias coronarias, un medicamento para insuficiencia cardíaca crónica, un medicamento para hipotiroidismo, un medicamento para síndrome nefrótico, un medicamento para insuficiencia renal crónica, un medicamento para una enfermedad ginecológica, un medicamento para infecciones, o similares.

El modo de administración se puede ejemplificar por (1) administración de una preparación única obtenida por la formulación simultánea del compuesto de la presente invención y el fármaco de combinación, (2) administración simultánea a través de la misma vía de administración de dos preparaciones obtenidas por la formulación en forma separada del compuesto de la presente invención y el fármaco de combinación, (3) administración con un intervalo de tiempo a través de la misma vía de administración de dos preparaciones obtenidas por la formulación en forma separada del compuesto de la presente invención y del fármaco de combinación, (4) administración simultánea a través de diferentes vías de administración de dos preparaciones obtenidas por la formulación en forma separada del compuesto de la presente invención y del fármaco de combinación, (5) administración con un intervalo de tiempo a través de diferentes vías de administración de dos preparaciones obtenidas por la formulación en forma separada del compuesto de la presente invención y del fármaco de combinación (por ejemplo, administración en orden del compuesto de la presente invención y luego el fármaco de combinación, o administración en orden inverso), o similares. La cantidad del fármaco de combinación administrada se puede seleccionar de modo apropiado con referencia a la dosis usada clínicamente. La relación de mezcla del compuesto de la presente invención y el fármaco de combinación se puede seleccionar de modo apropiado según el sujeto de administración, la vía de administración, la enfermedad a tratar, los síntomas, la combinación y similares.

El compuesto de la presente invención se puede usar también en combinación, por ejemplo, con terapia génica que incluye VEGF, TNF $\alpha$  o similares, o métodos terapéuticos que incluyen varios medicamentos de anticuerpos o similares.

El compuesto de la presente invención se puede administrar de modo seguro individualmente o según los métodos ordinarios (por ejemplo, métodos descritos en la farmacopea japonesa, etc.), como una composición farmacéutica mezclada con vehículos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, un comprimido (que incluye un comprimido recubierto con azúcar y un comprimido recubierto con película), una película, un polvo, un gránulo, una cápsula, un líquido, una emulsión, una suspensión, una preparación inyectable, un supositorio, una preparación de liberación sostenida, un parche y similares, sea en forma oral o parenteral (por ejemplo, administración tópica, rectal, intravenosa, etc.).

La forma farmacéutica de la preparación farmacéutica mencionada antes se puede ejemplificar con preparaciones orales tales como un comprimido (incluyendo un comprimido sublingual y un comprimido de disgregación bucal), una

- película (que incluye una película de disgregación bucal), una cápsula (que incluye una cápsula blanda y una microcápsula), un gránulo, un polvo, una pastilla, un jarabe, una emulsión, una suspensión y similares; y preparaciones parenterales tales como una preparación inyectable (por ejemplo, una preparación inyectable subcutánea, una preparación inyectable intravenosa, una preparación inyectable intramuscular, una preparación inyectable intraperitoneal, una perfusión por goteo), una preparación externa (por ejemplo, una preparación percutánea, una pomada), un supositorio (por ejemplo, un supositorio rectal, un supositorio vaginal), un pelet, una preparación transnasal, una preparación transpulmonar (inhalante), gotas oculares y similares.
- Estas preparaciones pueden ser preparaciones de liberación controlada tales como una preparación de liberación rápida, una preparación de liberación sostenida, y similares (por ejemplo, una microcápsula de liberación sostenida).
- 5 El contenido del compuesto de la presente invención de la composición farmacéutica es de aproximadamente 0,01 a 100 % en peso de la composición completa.
- La cantidad de administración del compuesto de la presente invención puede variar según el sujeto de administración, la vía de administración, la enfermedad que se trata o similares; sin embargo, en el caso de administración oral a un adulto como un medicamento para la hipertensión, la cantidad de administración es aproximadamente 0,0005 a 2 mg/kg de peso corporal, preferiblemente aproximadamente 0,001 a 1 mg/kg de peso corporal, y más preferiblemente aproximadamente 0,001 a 0,5 mg/kg de peso corporal, en términos de compuesto (I) o (II), el ingrediente activo, posiblemente una vez a varias veces por día.
- 15 El vehículo farmacéuticamente aceptable mencionado anteriormente se puede ejemplificar con varios materiales vehículos orgánicos o inorgánicos que se utilizan convencionalmente como materiales de preparación, por ejemplo, excipientes, agentes deslizantes, agentes aglutinantes y disgregantes para preparaciones sólidas; o disolventes, auxiliares de solución, agentes de suspensión, agentes isotónicos, agentes tampones, agentes suavizantes y similares para preparaciones líquidas. Además, si es necesario, también se puede usar aditivos tales como conservantes, antioxidantes, colorantes, agentes edulcorantes, agentes adsorbentes, agentes humectantes y similares.
- 20 Los ejemplos de excipientes incluyen lactosa, azúcar blanca, D-manitol, almidón, almidón de maíz, celulosa cristalina, ácido silícico anhidro ligero, y similares.
- Los ejemplos del agente deslizante incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, talco, sílice coloidal, y similares.
- 30 Los ejemplos del agente aglutinante incluyen celulosa cristalina, azúcar blanca, D-manitol, dextrina, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, almidón, sacarosa, gelatina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y similares.
- Los ejemplos del disgregante incluyen almidón, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilalmidón sódico, L-hidroxipropilcelulosa y similares.
- 35 Los ejemplos del disolvente incluyen agua para inyección, alcohol, propilenglicol, Macrogol, aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de oliva y similares.
- Los ejemplos del agente solubilizante incluyen polietilenglicol, propilenglicol, D-manitol, benzoato de bencilo, etanol, trisaminometano, colesterol, trietanolamina, carbonato de sodio, citrato de sodio y similares.
- 40 Los ejemplos del agente de suspensión incluyen tensioactivos tales como estearil trietanolamina, laurilsulfato de sodio, ácido laurilaminopropiónico, lecitina, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, monoestearato de glicerina y similares; polímeros hidrófilos tales como alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y similares; y similares.
- Los ejemplos del agente isotónico incluyen glucosa, D-sorbitol, cloruro de sodio, glicerina, D-manitol y similares.
- Los ejemplos del agente tampón incluyen soluciones tampón tales como fosfatos, acetatos, carbonatos, citratos y similares.
- 45 Los ejemplos del agente suavizante incluyen alcohol bencílico y similares.
- Los ejemplos del conservante incluyen ésteres de ácido parahidroxibenzoico, clorobutanol, alcohol bencílico, alcohol fenílico, ácido deshidroacético, ácido sórbico, y similares.
- Los ejemplos del antioxidante incluyen sulfitos, ácido ascórbico,  $\alpha$ -tocoferol, y similares.
- 50 Los ejemplos del colorante incluyen colorantes de alquitrán de hulla para alimentación solubles en agua (por ejemplo, colorantes alimenticios, tales como Food Red No. 2 y No. 3, Food Yellow No. 4 y No. 5, Food Blue No. 1 y No. 2, y similares), colorantes lacas insolubles en agua (por ejemplo, sales de aluminio de los colorantes de alquitrán de hulla para alimentos hidrosolubles antes mencionados), colorantes naturales (por ejemplo,  $\beta$ -caroteno, clorofila,

óxido de hierro rojo) y similares.

Los ejemplos del agente edulcorante incluyen sacarina sódica, glicirrizinato dipotásico, aspartamo, estevia y similares.

### Ejemplos

5 La presente invención se explica con detalle a continuación con respecto a los Ejemplos de referencia, Ejemplos y Ejemplos experimentales, que no se deben interpretar como limitativos. De los materiales de partida para la síntesis utilizados en los Ejemplos de referencia y Ejemplos, se omiten los métodos de síntesis de los compuestos conocidos.

10 “Temperatura ambiente” en los siguientes Ejemplos de referencia y Ejemplos representa una temperatura de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 35 °C, y “%” representa % en peso a menos que se indique otra cosa. Con la condición de que, rendimiento se representa en % mol/mol.

Los espectros <sup>1</sup>H-RMN se midieron con un espectrómetro Varian MERCURY 300 (300 MHz) o un espectrómetro BRUKER ADVANCE 300 (300 MHz) utilizando tetrametilsilano como estándar interno. Todos los valores δ están representados en ppm.

15 Los espectros LC/MS se midieron en las siguientes condiciones (condición 1 o 2).

Condición 1: Equipo: Agilent 1100 HPLC (automuestreador Gilson 215)/Waters ZQ, o Waters 2795/ZQ

Columna: CapcellPak C18UG120 (1,5 mm ID × 35 mm L, S-3 μm), fabricada por Shiseido Co., Ltd.

Disolvente: SOLUCIÓN A (agua que contiene ácido trifluoroacético al 0,05 %), SOLUCIÓN B (agua que contiene ácido trifluoroacético al 0,04 %)

20 Ciclo de gradiente: 0,00 min (A/B=90/10), 2,00 min (A/B=5/95), 2,75 min (A/B=5/95), 2,76 min (A/B=90/10), 3,45 min (A/B=90/10)

Caudal: 0,5 ml/min

Detección: UV (220 nm)

Espectro de masas: método de electronebulización (ESI)

25 Condición 2: Instrumento de medida: sistema LC-MS, Waters Corporation

parte HPLC: HP1100, Agilent Technologies, Inc.

parte MS: Micromass ZMD

Condiciones de HPLC

Columna: CAPCELL PAK C18UG120, S-3 μm, 1,5 x 35 mm (Shiseido Co., Ltd.)

30 Disolvente: Solución A; agua que contiene ácido trifluoroacético al 0,05 %, Solución B; acetonitrilo que contiene ácido trifluoroacético al 0,04 %

Ciclo de gradiente: 0,00 min (Solución A/Solución B=90/10), 2,00 min (Solución A/Solución B=5/95), 2,75 min (Solución A/Solución B=5/95), 2,76 min (Solución A/Solución B=90/10), 3,60 min (Solución A/Solución B=90/10)

Volumen de inyección: 2 μL, Caudal: 0,5 mL/min,

35 Método de detección: UV 220 nm

Condiciones de MS

Método de ionización: ESI

40 Para la HPLC preparativa en fase reversa, se utilizó un Gilson Inc. UniPoint System equipado con columna YMC CombiPrep ODS-A (20 mm de ID × 50 mm de L, S-5 μm), y la elución se realizó utilizando acetonitrilo que contiene ácido trifluoroacético al 0,1 %-agua (10:90 - 100:0) a velocidad de flujo de 25 ml/min. En forma alternativa, se realizó una HPLC preparativa de fase reversa en las siguientes condiciones.

Equipo: Gilson Inc., Sistema de purificación de alto rendimiento Columna: YMC Combi Prep Hidro Sphere S-5 μm, 19×50 mm

Disolvente: Solución A; agua que contiene ácido trifluoroacético al 0,1 %, Solución B; acetonitrilo que contiene

ácido trifluoroacético al 0,1 %

Ciclo del gradiente: 0,00 min (Solución A/Solución B=95/5), 1,00 min (Solución A/Solución B=95/5), 5,20 min (Solución A/Solución B=5/95), 6,40 min (Solución A/Solución B=5/95), 6,50 min (Solución A/Solución B=95/5), 6,60 min (Solución A/Solución B=95/5)

5 Caudal: 20 mL/min, Método de detección: UV 220 nm

Se utilizó el reactor de microondas Discover de CEM.

Otros símbolos usados en el presente texto indican lo siguiente.

s: singulete, d: doblete, t: triplete, q: cuádruplete, dd: doble doblete, dt: doble triplete, td: triple doblete, dq: doble cuádruplete, tq: triple cuádruplete, ddd: doble doblete, m: multiplete, br: ancho, quin: quintete.

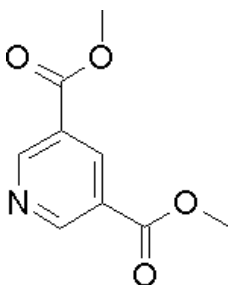
10 DMF: N,N-dimetilformamida, DMA: N,N-dimetilacetamida, DMSO: dimetilsulfóxido, THF: tetrahidrofurano.

HOBt: monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol, WSC.HCl: hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilamino)propil]carbodiimida.

TFA: ácido trifluoroacético

MSA: ácido metanosulfónico, DIEA: N-etiildisopropilamina, M: concentración en moles.

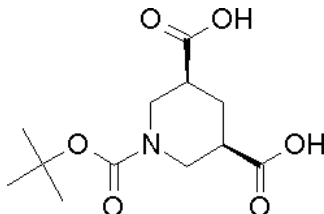
15 Ejemplo de referencia 1: Piridin-3,5-dicarboxilato de dimetilo



20 Se suspendió ácido piridin-3,5-dicarboxílico (25,5 g) en metanol (184 ml) y se añadió cloruro de tionilo (33,8 ml) gota a gota a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción con calentamiento a reflujo durante 3 h y la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La capa acuosa se neutralizó con solución acuosa 8 M de hidróxido de sodio y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó el extracto sucesivamente con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida para dar el producto objetivo (27,9 g) como un polvo.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,00 (6H, s), 8,88 (1H, t), 9,37 (2H, d)

25 Ejemplo de referencia 2: Ácido (3R,5S)-1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-3,5-dicarboxílico

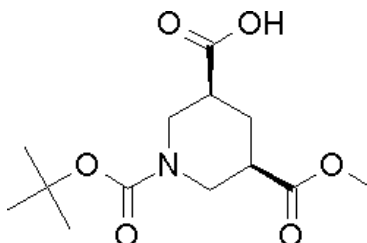


30 Se disolvió piridin-3,5-dicarboxilato de dimetilo (62,8 g) en ácido acético (300 mL), se añadió rodio al 5 % sobre carbono (6 g) y se agitó la mezcla bajo presurización de hidrógeno (5 atm) a 50 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se filtró el catalizador de rodio y se concentró el filtrado a presión reducida. Se disolvió el residuo en metanol (300 mL) y se añadieron sucesivamente trietilamina (180 mL) y bicarbonato de di-terc-butilo (105 g) bajo enfriamiento con hielo. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 15 h y se concentró a presión reducida. Se disolvió el residuo en agua y la mezcla se ajustó a pH 3 con ácido clorhídrico 6 M y se extrajo con acetato de etilo. La capa de extracción con acetato de etilo se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida. Se disolvió el residuo en metanol (300 mL) y se añadió solución acuosa 8 N de hidróxido de sodio (161 mL) gota a gota a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 20 h y se evaporó el metanol a presión reducida. Se diluyó el concentrado con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (100 ml)

y se lavó dos veces con éter dietílico. La capa acuosa básica se acidificó (pH 3) con ácido clorhídrico 6 M. El polvo precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al aire para dar el producto objetivo (80,5 g) como un polvo.

$^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,34–1,43 (9H, m), 1,48 (1H, m), 2,15–2,42 (3H, m), 2,59–2,72 (2H, m), 4,13 (2H, d)

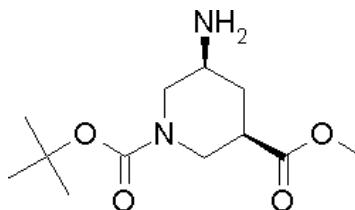
5 Ejemplo de referencia 3: Ácido (3S,5R)-1-(terc-butoxicarbonil)-5-(metoxicarbonil)piperidin-3-carboxílico



Se suspendió ácido (3R,5S)-1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-3,5-dicarboxílico (113 g) en anhídrido acético (1000 ml) y se calentó la mezcla a reflujo durante 3 h y se concentró a presión reducida. Se añadió tolueno (100 ml) al residuo y se concentró la mezcla a presión reducida. Se volvió a añadir tolueno (100 ml) y se concentró la mezcla a presión reducida. Se repitió una reacción similar dos veces para dar un residuo (209 g). El residuo obtenido (51 g) y quinidina (71 g) se disolvieron en THF (900 ml) y la mezcla se enfrió a  $-40$  °C. Se añadió gota a gota una solución de metanol (81 ml) en THF (100 ml) durante 30 min y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 6 h. Se evaporó el THF (aproximadamente 700 ml) a presión reducida, se añadió acetato de etilo y se lavó la mezcla con ácido clorhídrico 2 N. Se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo y las capas orgánicas se reunieron, se lavaron sucesivamente con ácido clorhídrico 2 N y salmuera saturada y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida. Se repitió una reacción similar 3 veces y el residuo obtenido (216 g) se suspendió en etanol (835 ml). Se añadió (R)-(+)-1-feniletilamina (91 g) y se disolvió calentando la mezcla a 70 °C. La solución etanólica caliente se filtró rápidamente y se dejó reposar el filtrado a temperatura ambiente durante 12 h. Los cristales incoloros precipitados se recogieron por filtración, se lavaron sucesivamente con acetato de etilo-hexano y hexano y se secaron al aire. El sólido obtenido se suspendió en agua, se añadió solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y se extrajo la mezcla 3 veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a sequedad para dar el producto objetivo (148 g) como un sólido.

10  
15  
20  
25  $^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,39 (9H, s), 1,52 (1H, q), 2,18–2,54 (3H, m), 2,55–2,78 (2H, m), 3,63 (3H, s), 4,03–4,23 (2H, m), 12,51 (1H, br s)

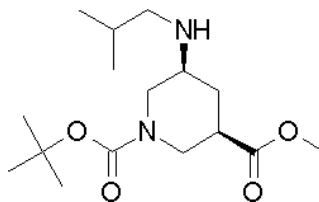
Ejemplo de referencia 4: (3R,5S)-5-aminopiperidin-1,3-dicarboxilato de 1-terc-butilo 3-metilo



Se suspendió ácido (3S,5R)-1-(terc-butoxicarbonil)-5-(metoxicarbonil)piperidin-3-carboxílico (2,83 g) en tolueno (36 ml), se añadieron azida de difenilfosforilo (2,60 ml) y trietilamina (1,70 ml) y se agitó la mezcla a 100 °C durante 1 h. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se añadieron alcohol bencílico (1,53 ml) y trietilamina (7,00 ml) y se agitó la mezcla a 80 °C durante 3 h. Se concentró la mezcla de reacción, el residuo se disolvió en acetato de etilo y la solución se lavó con agua, ácido clorhídrico 0,5 M, hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera saturada en este orden y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida. Se sometió el residuo a cromatografía en columna de gel de sílice y una fracción eluida con acetato de etilo-hexano (1:3 – 3:1) se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en metanol (60 ml), se añadió paladio al 10 % sobre carbón (50 % en agua) (150 mg) y se agitó la mezcla bajo una presurización de hidrógeno (5 átomos) a temperatura ambiente y presión normal durante 5 h. Se filtró el catalizador y se concentró el filtrado a presión reducida para dar el producto objetivo (1,83 g) como un aceite.

30  
35  
40  $^1\text{H-RMN}$  (CDCl $_3$ )  $\delta$  1,22–1,43 (4H, m), 1,46 (9H, s), 2,27–2,79 (4H, m), 3,70 (3H, s), 4,13 (2H, br s)

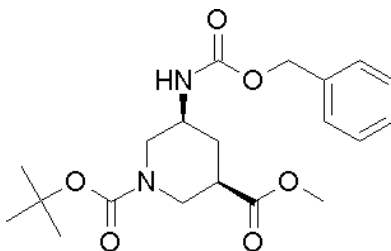
Ejemplo de referencia 5: (3R,5S)-5-[(2-metilpropil)amino]piperidin-1,3-dicarboxilato de 1-terc-butilo 3-metilo



5 Se disolvieron (3R,5S)-5-aminopiperidin-1,3-dicarboxilato de 1-terc-butilo 3-metilo (1,83 g), isobutiraldehído (0,78 ml) y ácido acético (0,49 ml) en metanol (50 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (3,80 g) a la mezcla de reacción y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 7 h. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, se alcalinizó el concentrado con bicarbonato de sodio acuoso y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó el extracto con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida. Se sometió el residuo a cromatografía en columna de gel de sílice y una fracción eluida con acetato de etilo-hexano (1:1) – acetato de etilo al 100 % – acetato de etilo-metanol (9:1) se concentró a presión reducida para dar el producto objetivo (1,42 g) como un aceite.

10  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,90 (6H, d), 1,22–1,38 (3H, m), 1,46 (9H, s), 1,69 (1H, dt), 2,23–2,39 (2H, m), 2,44–2,59 (1H, m), 2,47 (2H, d), 2,74 (1H, br s), 3,69 (3H, s), 4,18–4,34 (2H, m)

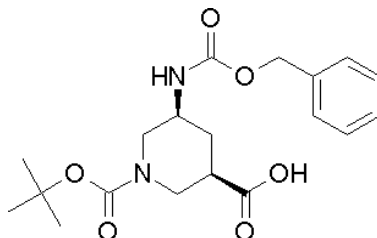
Ejemplo de referencia 6: (3R,5S)-5-[(benciloxi)carbonil]amino]piperidin-1,3-dicarboxilato de 1-terc-butilo 3-metilo



15 Se suspendió ácido (3S,5R)-1-(terc-butoxicarbonil)-5-(metoxicarbonil)piperidin-3-carboxílico (2,83 g) en tolueno (36 ml), se añadieron azida de difenilfosforilo (2,60 ml) y trietilamina (1,70 ml) y se agitó la mezcla a 100 °C durante 1 h. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se añadieron alcohol bencílico (1,53 ml) y trietilamina (7,00 ml) y se agitó la mezcla a 80 °C durante 3 h. Se concentró la mezcla de reacción, se disolvió el residuo en acetato de etilo, se lavó con agua, ácido clorhídrico 0,5 M y salmuera saturada en este orden y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida. Se sometió el residuo a cromatografía en columna de gel de sílice y una fracción eluida con acetato de etilo-hexano (1:3 – 3:1) se concentró a presión reducida para dar el producto objetivo (2,79 g) como un aceite.

MS (ESI+, m/e) 393 (M+1)

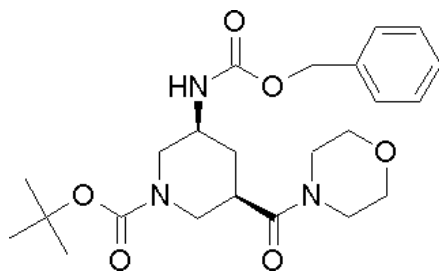
25 Ejemplo de referencia 7: Ácido (3R,5S)-5-[(benciloxi)carbonil]amino]-1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-3-carboxílico



30 A una solución (700 ml) de (3R,5S)-5-[(benciloxi)carbonil]amino]piperidin-1,3-dicarboxilato de 1-terc-butilo 3-metilo (115 g) en metanol se añadió solución acuosa 1 M de hidróxido de sodio (350 ml) bajo enfriamiento con hielo y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 12 h. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida hasta aproximadamente 1/3 volumen y la solución acuosa residual se lavó con acetato de etilo-hexano (1:1, 600 ml). La capa acuosa se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida para dar el producto objetivo (98,5 g).

35  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1,33 (1H, br s), 1,40 (9H, s), 2,09 (1H, d), 2,36–2,52 (3H, m), 3,93–4,09 (2H, m), 5,03 (2H, s), 7,28–7,43 (5H, m), 12,52 (1H, br s).

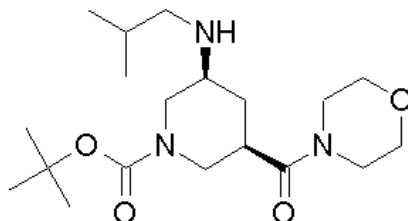
Ejemplo de referencia 8: (3S,5R)-3-[[benciloxi]carbonil]amino]-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



5 Se disolvieron ácido (3R,5S)-5-[[benciloxi]carbonil]amino]-1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-3-carboxílico (49,2 g), morfolina (11,4 ml), 1H-benzotriazol-1-ol (10,0 g) y trietilamina (40 ml) en DMF (250 ml), se añadió WSC·HCl (30,0 g) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 días. Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto sucesivamente con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida para dar el producto objetivo (62,9 g).

10  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,46 (9H, s), 1,69 (2H, br s), 2,04 (1H, s), 2,73 (2H, br s), 2,79–2,96 (1H, m), 3,52–3,65 (6H, m), 3,69 (2H, d), 3,67 (1H, br s), 4,04 (1H, d), 5,09 (2H, s), 5,40 (1H, br s), 7,25–7,41 (5H, m).

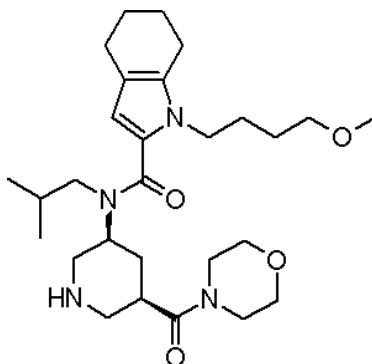
Ejemplo de referencia 9: (3S,5R)-3-[(2-metilpropil)amino]-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



15 Se suspendieron (3S,5R)-3-[[benciloxi]carbonil]amino]-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (58 g) e hidróxido de paladio (II)-carbón (5 g) en metanol (400 ml) y se agitó la mezcla bajo una atmósfera de hidrógeno (1 átomo) a temperatura ambiente durante 16 h. El catalizador de paladio se filtró y se concentró el filtrado a presión reducida. El residuo obtenido y ácido acético (8,8 ml) se disolvieron en metanol (400 ml), se añadió 2-metilpropanal (14,0 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (40,4 g) a la mezcla de reacción y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se alcalinizó el concentrado con solución acuosa 3,5 M de carbonato de potasio y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida. Se sometió el residuo a cromatografía en columna de gel de sílice básica y una fracción eluida con acetato de etilo-hexano (1:5) – acetato de etilo-hexano (1:1) se concentró a presión reducida para dar el producto objetivo (33,3 g).

20  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,90 (6H, d), 1,46 (9H, s), 1,54 (1H, d), 1,69 (1H, dt), 1,96–2,12 (2H, m), 2,23–2,37 (1H, m), 2,47 (3H, d), 2,66 (1H, d), 3,61 (1H, br s), 3,55 (2H, d), 3,69 (5H, ddd), 4,01–4,46 (2H, m).

Ejemplo de referencia 10: 1-(4-metoxibutil)-N-(2-metilpropil)-N-[(3S,5R)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-2-carboxamida

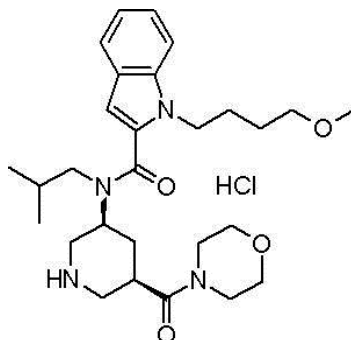




5 Se disolvió (3S,5R)-3-[[[1-(4-metoxibutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-2-il]carbonil](2-metilpropil)amino]-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg) en diclorometano (0,5 ml), se añadió TFA (0,5 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 15 min. Se evaporó el disolvente a presión reducida y el residuo se neutralizó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (10 ml×2) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida. Se secó el residuo a presión reducida para dar el producto objetivo (45 mg).

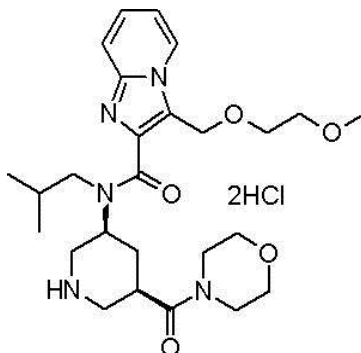
MS (ESI+, m/e) 503 (M+1)

Ejemplo de referencia 11: Hidrocloruro de 1-(4-metoxibutil)-N-(2-metilpropil)-N-[(3S,5R)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-il]-1H-indol-2-carboxamida



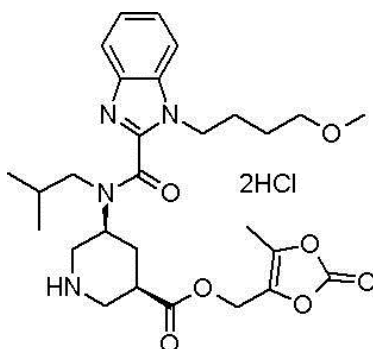
10 Se disolvió (3S,5R)-3-[[[1-(4-metoxibutil)-1H-indol-2-il]carbonil](2-metilpropil)amino]-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (83,4 mg) en cloruro de hidrógeno 4 N-acetato de etilo (3 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1,5 h. Se concentró la mezcla de reacción para dar el producto objetivo (67 mg). MS (ESI+, m/e) 499 (M+1).

15 Ejemplo de referencia 12: Hidrocloruro de 3-[(2-metoxietoxi)metil]-N-(2-metilpropil)-N-[(3S,5R)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-il]imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida



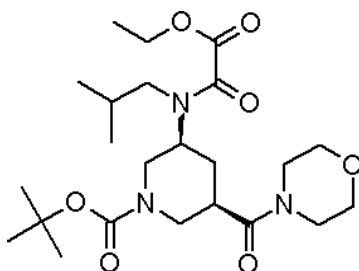
20 Se disolvieron 3-[(2-metoxietoxi)metil]imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de metilo (160 mg) e hidróxido de litio (76 mg) en agua (10 ml) y metanol (2 ml) y se agitó la mezcla a 70 °C durante 6 h. Se dejó enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 1 N y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó el extracto con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo, (3S,5R)-3-[(2-metilpropil)amino]-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo (130 mg) y N,N-diisopropiletilamina (340 µg) se disolvieron en 1,2-dicloroetano (10 ml), se añadió hexafluorofosfato de cloro-N,N,N',N'-tetrametilformamidinio (220 mg) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 h. Se concentró la mezcla de reacción, se diluyó con solución acuosa de carbonato de calcio y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida. Se sometió el residuo a cromatografía en columna de gel de sílice y una fracción eluida con acetato de etilo-hexano (0:10 - 10:0) se concentró a presión reducida. Se disolvió el residuo en cloruro de hidrógeno 4 N-acetato de etilo (1 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1,5 h. Se concentró la mezcla de reacción para dar el producto objetivo (65 mg). MS (ESI+, m/e) 502 (M+1)

Ejemplo 1: Dihidrocloruro de (3R,5S)-5-[[[1-(4-metoxibutil)-1H-bencimidazol-2-il]carbonil](2-metilpropil)amino]piperidin-3-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo



5 Se disolvieron ácido (3R,5S)-1-(terc-butoxicarbonil)-5-[[[1-(4-metoxibutil)-1H-bencimidazol-2-il]carbonil](2-metilpropil)amino]piperidin-3-carboxílico (0,3 g) y 4-(hidroximetil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona (0,09 g) en DMA (3,0 ml), se añadieron cloruro de toluensulfonilo (0,13 g), DMAP (0,014 g) y carbonato de potasio (0,1 g) con agitación bajo enfriamiento con hielo y se agitó la mezcla durante 6 h bajo enfriamiento con hielo y luego a temperatura ambiente durante la noche. Se neutralizó la mezcla de reacción con ácido clorhídrico acuoso 1 N y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó el extracto sucesivamente con bicarbonato de sodio acuoso y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida. Se sometió el residuo a cromatografía en columna de gel de sílice y una fracción eluida con acetato de etilo-hexano (0:10→1:1) se concentró a presión reducida y una fracción eluida con acetato de etilo se concentró a presión reducida. Se disolvió el residuo en solución de ácido clorhídrico 2 N-acetato de etilo y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Se concentró la mezcla de reacción para dar el producto objetivo (186 mg). MS (ESI+, m/e) 543 (M+1)

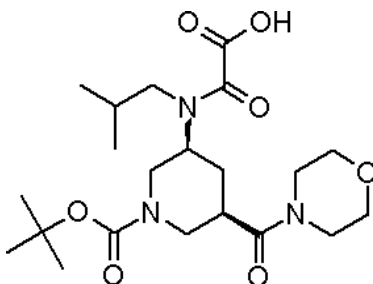
15 Ejemplo de referencia 13: (3S,5R)-3-[[etoxi(oxo)acetil](2-metilpropil)amino]-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



20 A una solución de (3S,5R)-3-[[2-metilpropil)amino]-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (9,24 g) y diisopropiletilamina (10,5 ml) en DMA (100 ml) se añadió gota a gota cloroglixilato de etilo (3,4 ml) a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 15 h y se concentró la mezcla de reacción. Se añadió al residuo una solución acuosa de bicarbonato de sodio y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida. Se sometió el residuo a cromatografía en columna de gel de sílice y una fracción eluida con acetato de etilo se concentró a presión reducida para dar el producto objetivo (10,3 g).

25  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,84–1,00 (6H, m), 1,37 (3H, q), 1,42–1,53 (9H, m), 1,80–2,19 (3H, m), 2,26–2,42 (1H, m), 2,59–2,96 (1H, m), 2,97–3,30 (3H, m), 3,37–3,92 (9H, m), 4,01–4,26 (2H, m), 4,26–4,40 (2H, m). MS (ESI+, m/e) 470 (M+1)

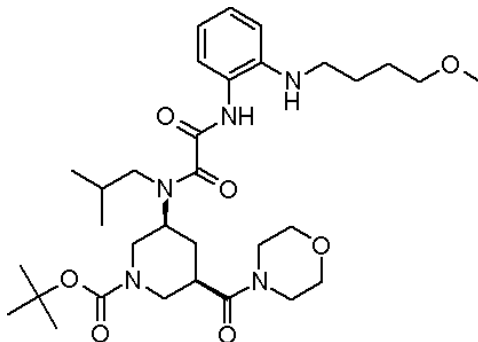
Ejemplo de referencia 14: Ácido {[[3S,5R)-1-(terc-butoxicarbonil)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-il](2-metilpropil)amino}(oxo)acético



A una solución de (3S,5R)-3-[[etoxi(oxo)acetil](2-metilpropil)amino]-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (10,3 g) en etanol (40 ml) se añadió solución acuosa 2 M de hidróxido de sodio (22 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla de reacción se ajustó a pH 7 con ácido clorhídrico 1 M y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó el extracto con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida para dar el producto objetivo (10,3 g).

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,78–0,99 (6H, m), 1,37–1,52 (9H, m), 1,79–2,16 (3H, m), 2,38–3,86 (14H, m), 3,93–4,43 (2H, m). MS (ESI+, m/e) 442 (M+1)

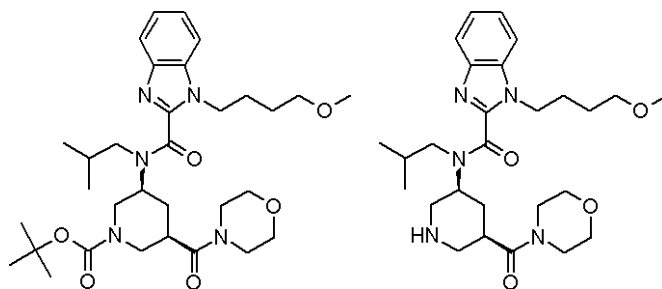
Ejemplo de referencia 15: (3S,5R)-3-[[[2-[(4-metoxibutil)amino]fenil]amino](oxo)acetil](2-metilpropil)amino]-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



Se disolvieron ácido [[(3S,5R)-1-(terc-butoxicarbonil)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-il](2-metilpropil)amino](oxo)acético (10,3 g), HOBt (4,13 g) y WSC·HCl (6,28 g) en DMF (50 ml), se añadieron N-(4-metoxibutil)benzen-1,2-diamina (4,67 g) y diisopropiletilamina (11,3 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 15 h y a 60 °C durante 2 h. Se concentró la mezcla de reacción y se diluyó el residuo con bicarbonato de sodio acuoso y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida. Se sometió el residuo a cromatografía en columna de gel de sílice y una fracción eluida con acetato de etilo se concentró a presión reducida para dar el producto objetivo (9,11 g).

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,86–1,03 (6H, m), 1,37–1,53 (9H, m), 1,70 (4H, d), 1,86–2,26 (3H, m), 2,37–2,97 (3H, m), 3,09–3,22 (3H, m), 3,25–3,48 (6H, m), 3,48–3,98 (10H, m), 4,01–4,97 (2H, m), 6,70–6,84 (2H, m), 7,10–7,21 (1H, m), 7,35 (1H, dd), 8,47–8,80 (1H, m). MS (ESI+, m/e) 618 (M+1)

Ejemplo de referencia 16: (3S,5R)-3-[[[1-(4-metoxibutil)-1H-bencimidazol-2-il]carbonil](2-metilpropil)amino]-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo y 1-(4-metoxibutil)-N-(2-metilpropil)-N-[(3S,5R)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-il]-1H-bencimidazol-2-carboxamida



Se disolvió (3S,5R)-3-[[[2-[(4-metoxibutil)amino]fenil]amino](oxo)acetil](2-metilpropil)amino]-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (9,11 g) en ácido acético (50 ml) y se agitó la mezcla a 80 °C durante 15 h. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida, se diluyó el residuo con bicarbonato de sodio acuoso y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida. Se sometió el residuo a cromatografía en columna de gel de sílice básica y una fracción eluida con acetato de etilo se concentró a presión reducida para dar (3S,5R)-3-[[[1-(4-metoxibutil)-1H-bencimidazol-2-il]carbonil](2-metilpropil)amino]-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (5,85 g) y una fracción eluida con acetato de etilo-metanol (85:15) se concentró a presión reducida para dar 1-(4-metoxibutil)-N-(2-metilpropil)-N-[(3S,5R)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-il]-1H-bencimidazol-2-carboxamida (580 mg).

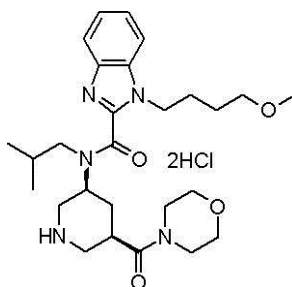
(3S,5R)-3-[[[1-(4-metoxibutil)-1H-bencimidazol-2-il]carbonil](2-metilpropil)amino]-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,63–0,80 (2H, m), 0,89–1,07 (4H, m), 1,41–1,59 (9H, m), 1,59–1,80 (2H, m), 1,87–2,23 (4H, m), 2,30–2,98 (3H, m), 3,21–3,46 (6H, m), 3,49–3,91 (10H, m), 3,95–4,47 (5H, m), 7,18–7,51 (3H, m), 7,56–7,84 (1H, m). MS (ESI+, m/e) 600 (M+1)

5 1-(4-metoxibutil)-N-(2-metilpropil)-N-[(3S,5R)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-il]-1H-bencimidazol-2-carboxamida

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,64–0,74 (2H, m), 0,95–1,07 (4H, m), 1,43–1,74 (3H, m), 1,84–2,41 (4H, m), 2,48–2,67 (1H, m), 2,67–3,01 (3H, m), 3,03–3,44 (8H, m), 3,47–3,78 (9H, m), 4,06–4,46 (3H, m), 7,28–7,47 (3H, m), 7,62–7,81 (1H, m). MS (ESI+, m/e) 500 (M+1)

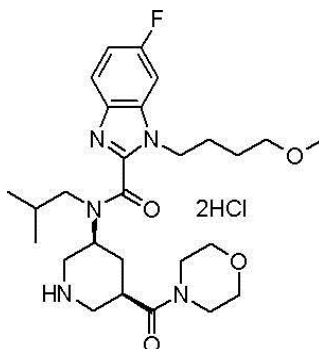
10 Ejemplo 2: Dihidrocloruro de 1-(4-metoxibutil)-N-(2-metilpropil)-N-[(3S,5R)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-il]-1H-bencimidazol-2-carboxamida



15 Se disolvió (3S,5R)-3-[[[1-(4-metoxibutil)-1H-bencimidazol-2-il]carbonil](2-metilpropil)amino]-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (5,85 g) en metanol (20 ml), se añadió cloruro de hidrógeno 4 M en acetato de etilo (20 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 15 h. Se concentró la mezcla de reacción y se diluyó el residuo con bicarbonato de sodio acuoso y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida. Se sometió el residuo a cromatografía en columna de gel de sílice básica y una fracción eluida con acetato de etilo-metanol (9:1) se concentró a presión reducida para dar 1-(4-metoxibutil)-N-(2-metilpropil)-N-[(3S,5R)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-il]-1H-bencimidazol-2-carboxamida (4,40 g). La 1-(4-metoxibutil)-N-(2-metilpropil)-N-[(3S,5R)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-il]-1H-bencimidazol-2-carboxamida obtenida (2,20 g) se disolvió en acetato de etilo (20 ml), se añadieron cloruro de hidrógeno 4 M en acetato de etilo (5 ml) y metanol (20 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 5 min. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida para dar el producto objetivo (2,52 g).

25  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,63–0,76 (2H, m), 0,85–1,00 (4H, m), 1,40–1,60 (2H, m), 1,68–1,89 (2H, m), 1,93–2,17 (2H, m), 2,20–2,44 (2H, m), 2,81–3,81 (20H, m), 4,19–4,39 (3H, m), 7,23–7,46 (2H, m), 7,57–7,81 (2H, m), 8,38–9,77 (2H, m). MS (ESI+, m/e) 500 (M+1)

Ejemplo de referencia 17: Dihidrocloruro de 6-fluoro-1-(4-metoxibutil)-N-(2-metilpropil)-N-[(3S,5R)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-il]-1H-bencimidazol-2-carboxamida

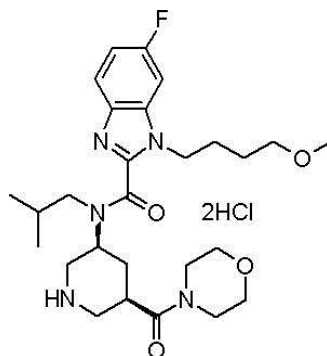


30 Se disolvió (3S,5R)-3-[[[4-fluoro-2-[(4-metoxibutil)amino]fenil]amino](oxo)acetil](2-metilpropil)amino]-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (294 mg) en ácido acético (5 ml) y se agitó la mezcla a 80 °C durante 3 días. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se añadió cloruro de hidrógeno 4 M en acetato de etilo (5 ml) a la mezcla de reacción y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. Se concentró la mezcla de reacción y se diluyó el residuo con bicarbonato de sodio acuoso y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó el extracto con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida. Se sometió el residuo a cromatografía en columna de gel de sílice básica y una fracción eluida con acetato de etilo-metanol (85:15) se concentró a presión reducida. Se disolvió el residuo en acetato de etilo, se añadió cloruro de hidrógeno 4 M en acetato de etilo (1 ml) y se concentró la mezcla nuevamente para dar el

producto objetivo (113 mg).

$^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,64–0,79 (2H, m), 0,83–1,01 (4H, m), 1,37–1,60 (2H, m), 1,66–1,89 (2H, m), 1,91–2,18 (2H, m), 2,15–2,44 (1H, m), 2,85–3,85 (20H, m), 4,30 (3H, t), 7,09–7,25 (1H, m), 7,57–7,79 (2H, m), 8,57 (1H, br s), 9,20–9,42 (1H, m), 9,46–9,81 (1H, m). MS (ESI+, m/e) 518 (M+1)

- 5 Ejemplo de referencia 18: Dihidrocloruro de 6-fluoro-1-(4-metoxibutil)-N-(2-metilpropil)-N-[(3S,5R)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-il]-1H-bencimidazol-2-carboxamida

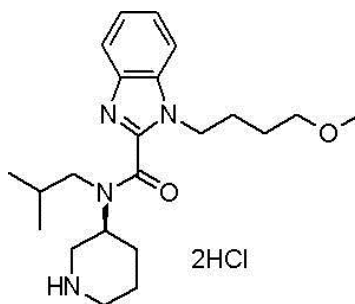


- 10 Se disolvió (3S,5R)-3-[[[6-fluoro-1-(4-metoxibutil)-1H-bencimidazol-2-il]carbonil](2-metilpropil)amino]-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo en cloruro de hidrógeno 4 M en acetato de etilo (5 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 h. Se concentró la mezcla de reacción para dar el producto objetivo (567 mg).

$^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,64–0,79 (2H, m), 0,83–1,01 (4H, m), 1,37–1,60 (2H, m), 1,66–1,89 (2H, m), 1,91–2,18 (2H, m), 2,15–2,44 (1H, m), 2,85–3,85 (20H, m), 4,30 (3H, t), 7,09–7,25 (1H, m), 7,57–7,79 (2H, m), 8,57 (1H, br s), 9,20–9,42 (1H, m), 9,46–9,81 (1H, m). MS (ESI+, m/e) 518 (M+1)

- 15 De la misma manera que en el Ejemplo de referencia 18, se obtuvo el siguiente compuesto (Ejemplo 3).

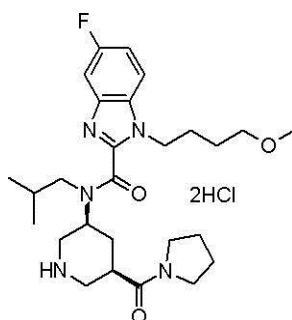
Ejemplo 3: Dihidrocloruro de 1-(4-metoxibutil)-N-(2-metilpropil)-N-[(3S)-piperidin-3-il]-1H-bencimidazol-2-carboxamida



MS (ESI+, m/e) 387 (M+1)

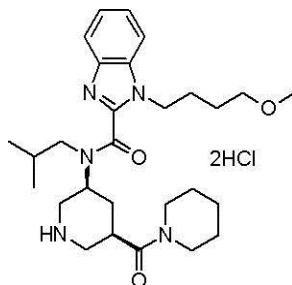
- 20 De la misma manera que en el Ejemplo de referencia 18, se obtuvieron los siguientes compuestos (Ejemplo de referencia 19 y Ejemplo 4).

Ejemplo de referencia 19: Dihidrocloruro de 5-fluoro-1-(4-metoxibutil)-N-(2-metilpropil)-N-[(3S,5R)-5-(pirrolidin-1-ilcarbonil)piperidin-3-il]-1H-bencimidazol-2-carboxamida



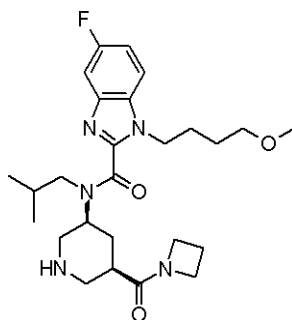
MS (ESI+, m/e) 502 (M+1)

Ejemplo 4: Dihidrocloruro de 1-(4-metoxibutil)-N-(2-metilpropil)-N-[(3S,5R)-5-(piperidin-1-ícarbonil)piperidin-3-íl]-1H-bencimidazol-2-carboxamida



5 MS (ESI+, m/e) 498 (M+1)

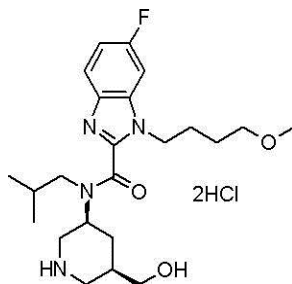
Ejemplo de referencia 20: N-[(3S,5R)-5-(azetidín-1-ícarbonil)piperidin-3-íl]-5-fluoro-1-(4-metoxibutil)-N-(2-metilpropil)-1H-bencimidazol-2-carboxamida



10 Se disolvió (3R,5S)-3-(azetidín-1-ícarbonil)-5-[[[5-fluoro-1-(4-metoxibutil)-1H-bencimidazol-2-íl]carbonil](2-metilpropil)amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (80 mg) en ácido trifluoroacético (3 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió bicarbonato de sodio acuoso a la mezcla de reacción y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida para dar el producto objetivo (42 mg).

MS (ESI+, m/e) 488 (M+1)

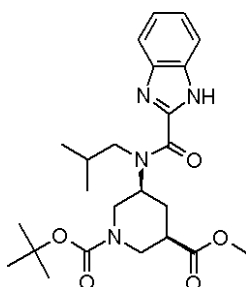
15 Ejemplo de referencia 21: Dihidrocloruro de 6-fluoro-N-[(3S,5R)-5-(hidroximetil)piperidin-3-íl]-1-(4-metoxibutil)-N-(2-metilpropil)-1H-bencimidazol-2-carboxamida



20 Se disolvió (3S,5R)-3-[[[6-fluoro-1-(4-metoxibutil)-1H-bencimidazol-2-íl]carbonil](2-metilpropil)amino]-5-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (182 mg) en cloruro de hidrógeno al 10-20 % en metanol (5 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 días. Se concentró la mezcla de reacción para dar el producto objetivo (169 mg).

MS (ESI+, m/e) 435 (M+1)

Ejemplo de referencia 22: (3R,5S)-5-[(1H-bencimidazol-2-ilcarbonil)(2-metilpropil)amino]piperidin-1,3-dicarboxilato de 1-terc-butilo 3-metilo

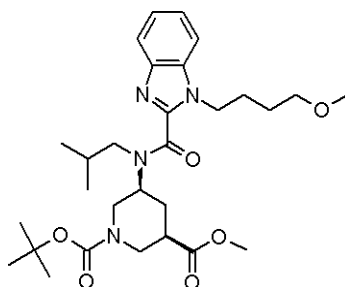


5 Se disolvieron 2-(triclorometil)-1H-bencimidazol (19 g) y (3R,5S)-5-[(2-metilpropil)amino]piperidin-1,3-dicarboxilato de 1-terc-butilo 3-metilo (25 g) en THF (1200 ml), se añadieron hidrogenocarbonato de sodio (67 g) y agua (600 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h y a 50 °C durante 1 h. Después de evaporar el disolvente, se extrajo el residuo 3 veces con acetato de etilo (700 ml). Se lavó el extracto sucesivamente con solución acuosa al 10 % de ácido cítrico (500 ml) y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida. Se disolvió el residuo en acetato de etilo (1000 ml), se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice básica y una fracción eluida con acetato de etilo se concentró a presión reducida para dar el producto objetivo (30,6 g).

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,78–1,09 (6 H, m), 1,17–1,55 (9 H, m), 1,77–2,95 (5 H, m), 3,11–3,79 (6 H, m), 3,99–4,73 (4 H, m), 7,24–7,41 (2 H, m), 7,45–7,59 (1 H, m), 7,72–7,88 (1 H, m), 10,66–10,98 (1 H, m)

MS (ESI+, m/e) 459 (M+1)

15 Ejemplo de referencia 23: (3R,5S)-5-[[[1-(4-metoxibutil)-1H-bencimidazol-2-il]carbonil](2-metilpropil)amino]piperidin-1,3-dicarboxilato de 1-terc-butilo 3-metilo

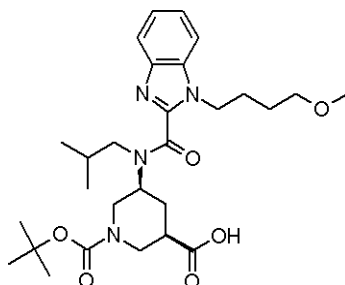


20 Se disolvieron (3R,5S)-5-[(1H-bencimidazol-2-ilcarbonil)(2-metilpropil)amino]piperidin-1,3-dicarboxilato de 1-terc-butilo 3-metilo (30 g) y metanosulfonato de 4-metoxibutilo (12,5 g) en DMA (600 ml), se añadió carbonato de cesio (32 g) y se agitó la mezcla a 70 °C durante 12 h. Se vertió la mezcla de reacción en agua helada (1000 ml) y se extrajo la mezcla dos veces con acetato de etilo (1000 ml). Se lavó el extracto con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida. Se sometió el residuo a cromatografía en columna de gel de sílice y una fracción eluida con acetato de etilo-hexano (1:4 – 1:1) se concentró a presión reducida para dar el producto objetivo (28,7 g).

25  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,76 (4H, d), 1,01 (2H, d), 1,30–1,52 (9H, m), 1,58–2,07 (4H, m), 2,10–2,93 (4H, m), 3,27–3,75 (12H, m), 4,06–4,57 (5H, m), 7,26–7,48 (3H, m), 7,79 (1H, d)

MS (ESI+, m/e) 545 (M+1)

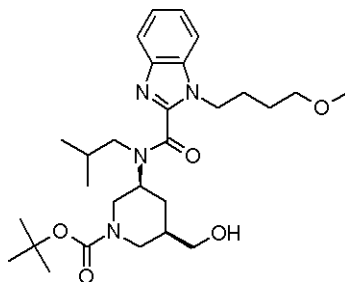
Ejemplo de referencia 24: Ácido (3R,5S)-1-(terc-butoxicarbonil)-5-[[[1-(4-metoxibutil)-1H-bencimidazol-2-il]carbonil](2-metilpropil)amino]piperidin-3-carboxílico



5 Se disolvió (3R,5S)-5-[[[1-(4-metoxibutil)-1H-bencimidazol-2-il]carbonil](2-metilpropil)amino]piperidin-1,3-dicarboxilato de 1-terc-butilo 3-metilo (15 g) en metanol (150 ml), se añadió solución acuosa 4 N de hidróxido de sodio (250 ml) y se agitó la mezcla a 50 °C durante 1 h. Se evaporó el disolvente a presión reducida y el residuo se enfrió con hielo, se neutralizó con ácido clorhídrico 2 N y se extrajo dos veces con acetato de etilo (500 ml). Se lavó el extracto con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida. Se secó el residuo a presión reducida para dar el producto objetivo (15,0 g).

10  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,66–1,06 (6H, m), 1,30–1,51 (9H, m), 1,56–1,75 (2H, m), 1,90–2,03 (2H, m), 2,07–3,00 (4H, m), 3,32 (6H, d), 3,71 (10H, d), 3,98–4,48 (5H, m), 7,25–7,51 (3H, m), 7,52–7,83 (1H, m)

Ejemplo de referencia 25: (3R,5S)-3-(hidroximetil)-5-[[[1-(4-metoxibutil)-1H-bencimidazol-2-il]carbonil](2-metilpropil)amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

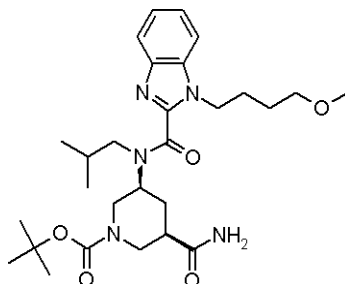


15 Se suspendió borohidruro de sodio (4,45 g) en THF (25 ml)-etanol (75 ml) y se añadió cloruro de calcio (6,5 g). Después de agitar a 0 °C durante 1 h, se añadió una solución de (3R,5S)-5-[[[1-(4-metoxibutil)-1H-bencimidazol-2-il]carbonil](2-metilpropil)amino]piperidin-1,3-dicarboxilato de 1-terc-butilo 3-metilo (4,0 g) en THF (50 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 12 h, se añadieron lentamente acetato de etilo (150 ml) y agua (50 ml) en este orden y se filtró la mezcla. La capa orgánica del filtrado se separó, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida. Se secó el residuo a presión reducida para dar el producto objetivo (1,8 g).

20  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,77 (4H, d), 1,02 (2H, d), 1,31–1,51 (9H, m), 1,56–2,88 (9H, m), 3,24–3,73 (11H, m), 3,98–4,48 (5H, m), 7,28–7,53 (3H, m), 7,79 (1H, dd)

MS (ESI+, m/e) 517 (M+1)

25 Ejemplo de referencia 26: (3R,5S)-3-carbamoil-5-[[[1-(4-metoxibutil)-1H-bencimidazol-2-il]carbonil](2-metilpropil)amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



Una solución de ácido (3R,5S)-1-(terc-butoxicarbonil)-5-[[[1-(4-metoxibutil)-1H-bencimidazol-2-il]carbonil](2-metilpropil)amino]piperidin-3-carboxílico (540 mg), sal de amonio de 1H-1,2,3-benzotriazol-1-ol (345 mg) y

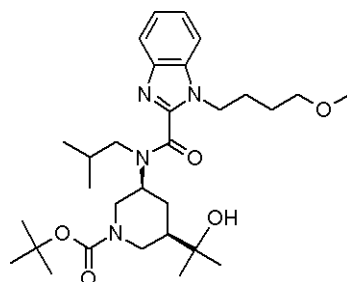


WSC·HCl (383 mg) en DMF (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 24 h y se vertió la mezcla en agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó el extracto con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida. Se sometió el residuo a cromatografía en columna de gel de sílice y una fracción eluida con acetato de etilo-hexano (1:9 – 1:0) se concentró a presión reducida para dar el producto objetivo (270 mg).

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,77 (3H, d) 0,93–1,07 (3H, m), 1,21–1,55 (9H, m), 1,55–3,01 (9H, m), 3,24–4,60 (12H, m), 5,45 (1H, d), 5,66–6,06 (1H, m), 7,23–7,52 (3H, m), 7,79 (1H, d)

MS (ESI+, m/e) 430 (M+1)

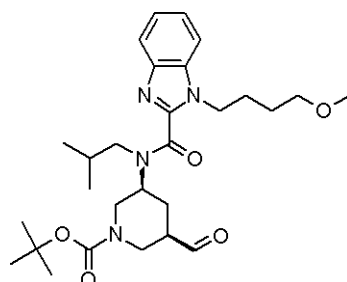
Ejemplo de referencia 27: (3R,5S)-3-(1-hidroxi-1-metiletil)-5-[[[1-(4-metoxibutil)-1H-bencimidazol-2-il]carbonil](2-metilpropil)amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



Una solución de (3R,5S)-5-[[[1-(4-metoxibutil)-1H-bencimidazol-2-il]carbonil](2-metilpropil)amino]piperidin-1,3-dicarboxilato de 1-terc-butilo 3-metilo (330 mg) en THF (5 ml) se enfrió a  $-40\text{ }^\circ\text{C}$ , se añadió una solución (1 ml) de bromuro de metilmagnesio 3 M en éter y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Se vertió la mezcla de reacción en solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se secó el extracto sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se sometió el residuo a cromatografía en columna de gel de sílice y una fracción eluida con acetato de etilo-hexano (1:1 – 1:0) se concentró a presión reducida para dar el producto objetivo (180 mg).

MS (ESI+, m/e) 545 (M+1)

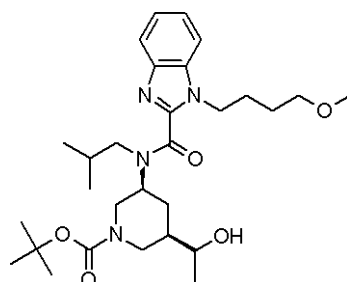
Ejemplo de referencia 28: (3R,5S)-3-formil-5-[[[1-(4-metoxibutil)-1H-bencimidazol-2-il]carbonil](2-metilpropil)amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



A una solución de (3R,5S)-3-(hidroximetil)-5-[[[1-(4-metoxibutil)-1H-bencimidazol-2-il]carbonil](2-metilpropil)amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,0 g) en acetonitrilo (20 ml) se añadió 1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3-(1H)-ona (0,98 g) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió solución acuosa de tiosulfato de sodio al 10 % a la mezcla de reacción y se agitó la mezcla durante 30 min. Después de separación de las capas, se lavó la capa orgánica con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida. Se sometió el residuo a cromatografía en columna de gel de sílice y una fracción eluida con acetato de etilo-hexano (1:1) se concentró a presión reducida para dar el producto objetivo (1,0 g).

MS (ESI+, m/e) 515 (M+1)

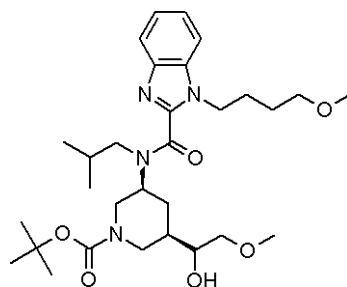
Ejemplo de referencia 29: (3R,5S)-3-(1-hidroxietil)-5-[[[1-(4-metoxibutil)-1H-bencimidazol-2-il]carbonil}(2-metilpropil)amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



5 A una solución de (3R,5S)-3-formil-5-[[[1-(4-metoxibutil)-1H-bencimidazol-2-il]carbonil}(2-metilpropil)amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (150 mg) en THF (10 ml) se añadió solución 3 M de bromuro de metilmagnesio-éter (0,3 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Se vertió la mezcla de reacción en solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida. Se sometió el residuo a cromatografía en columna de gel de sílice y una fracción eluida con acetato de etilo-hexano (1:1 - 1:0) se concentró a presión reducida para dar el producto objetivo (100 mg).

MS (ESI+, m/e) 531 (M+1)

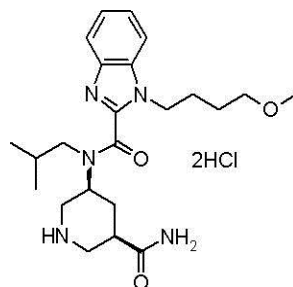
Ejemplo de referencia 30: (3R,5S)-3-(1-hidroxi-2-metoxietil)-5-[[[1-(4-metoxibutil)-1H-bencimidazol-2-il]carbonil}(2-metilpropil)amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



15 Se disolvió (3S,5R)-3-[[[1-(4-metoxibutil)-1H-bencimidazol-2-il]carbonil}(2-metilpropil)amino]-5-oxiran-2-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg) en metanol (5 ml), se añadió solución al 28 % de metilato de sodio-metanol y se agitó la mezcla a 70 °C durante 6 h. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se extrajo el residuo con acetato de etilo. Se lavó el extracto con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida. Se sometió el residuo a cromatografía en columna de gel de sílice y una fracción eluida con acetato de etilo-hexano (1:1 - 1:0) se concentró a presión reducida para dar el producto objetivo (157 mg).

MS (ESI+, m/e) 561(M+1)

Ejemplo 5: Dihidrocloruro de N-[(3S,5R)-5-carbamoilpiperidin-3-il]-1-(4-metoxibutil)-N-(2-metilpropil)-1H-bencimidazol-2-carboxamida



25 Se disolvió (3R,5S)-3-carbamoil-5-[[[1-(4-metoxibutil)-1H-bencimidazol-2-il]carbonil}(2-metilpropil)amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (260 mg) en acetato de etilo (3 ml), se añadió cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (5 ml) y se agitó la mezcla durante 1 h. Se evaporó el disolvente a presión reducida para dar el producto objetivo (220 mg).

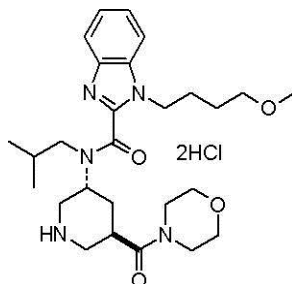
30 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,61-0,79 (3H, m) 0,88-0,99 (3H, m), 1,45-1,60 (2H, m), 1,74-1,88 (2H, m), 2,07-2,41 (2H,

m), 2,70–3,01 (1H, m), 3,10–3,63 (9H, m), 4,21–4,41 (3H, m), 7,12 (1H, br s), 7,28–7,48 (2H, m), 7,53–7,84 (3H, m), 8,98 (2H, br s), 9,54–9,95 (2H, m)

MS (ESI+, m/e) 430 (M+1)

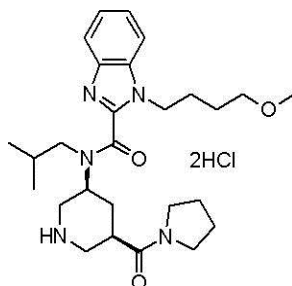
De la misma manera que en el Ejemplo 5, se obtuvieron los siguientes compuestos (Ejemplos 6-13).

- 5 Ejemplo 6: Dihidrocloruro de 1-(4-metoxibutil)-N-(2-metilpropil)-N-[(3RS,5RS)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-il]-1H-bencimidazol-2-carboxamida



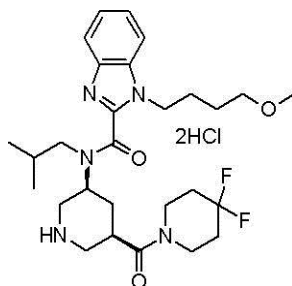
MS (ESI+, m/e) 500 (M+1)

- 10 Ejemplo 7: Dihidrocloruro de 1-(4-metoxibutil)-N-(2-metilpropil)-N-[(3S,5R)-5-(pirrolidin-1-ilcarbonil)piperidin-3-il]-1H-bencimidazol-2-carboxamida



MS (ESI+, m/e) 484 (M+1)

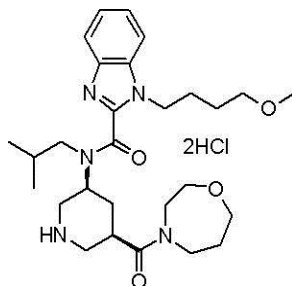
- Ejemplo 8: Dihidrocloruro de N-[(3S,5R)-5-[(4,4-difluoropiperidin-1-il)carbonil]piperidin-3-il]-1-(4-metoxibutil)-N-(2-metilpropil)-1H-bencimidazol-2-carboxamida



15

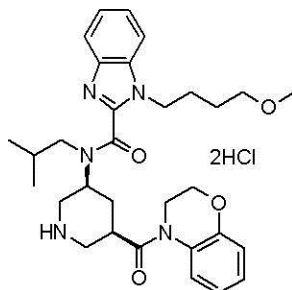
MS (ESI+, m/e) 534 (M+1)

- Ejemplo 9: Dihidrocloruro de 1-(4-metoxibutil)-N-(2-metilpropil)-N-[(3S,5R)-5-(1,4-oxazepan-4-ilcarbonil)piperidin-3-il]-1H-bencimidazol-2-carboxamida



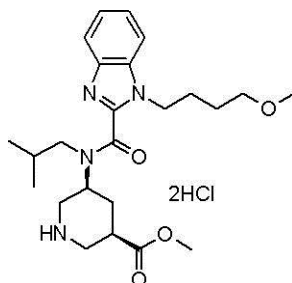
MS (ESI+, m/e) 514 (M+1)

Ejemplo 10: Dihidrocloruro de N-[(3S,5R)-5-(2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-ilcarbonil)piperidin-3-il]-1-(4-metoxibutil)-N-(2-metilpropil)-1H-bencimidazol-2-carboxamida



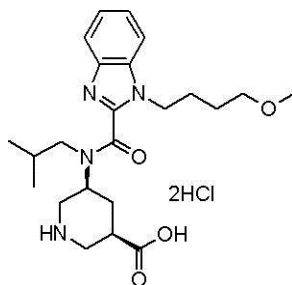
5 MS (ESI+, m/e) 548 (M+1)

Ejemplo 11: Dihidrocloruro de (3R,5S)-5-[[[1-(4-metoxibutil)-1H-bencimidazol-2-il]carbonil](2-metilpropil)amino]piperidin-3-carboxilato de metilo



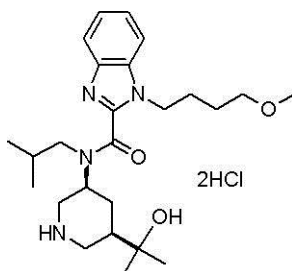
MS (ESI+, m/e) 445 (M+1)

10 Ejemplo 12: Dihidrocloruro de ácido (3R,5S)-5-[[[1-(4-metoxibutil)-1H-bencimidazol-2-il]carbonil](2-metilpropil)amino]piperidin-3-carboxílico



MS (ESI+, m/e) 431 (M+1)

15 Ejemplo 13: Dihidrocloruro de N-[(3S,5R)-5-(1-hidroxi-1-metiletil)piperidin-3-il]-1-(4-metoxibutil)-N-(2-metilpropil)-1H-bencimidazol-2-carboxamida

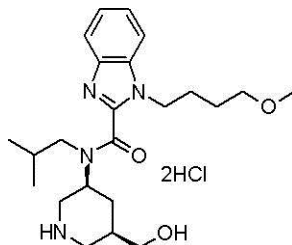


20 Se disolvió (3R,5S)-3-(1-hidroxi-1-metiletil)-5-[[[1-(4-metoxibutil)-1H-bencimidazol-2-il]carbonil](2-metilpropil)amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (180 mg) en acetato de etilo (2 ml), se añadió cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (4 ml) y se agitó la mezcla durante 1 h. Se evaporó el disolvente a presión reducida para dar el producto objetivo (130 mg).

$^1\text{H}$ -RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,64–0,75 (2H, m), 0,86–0,98 (4H, m), 1,40–1,58 (2H, m), 1,65–1,88 (2H, m), 1,88–2,36 (4H, m), 2,69–3,63 (9H, m), 3,79–3,95 (3H, m), 4,07–4,40 (5H, m), 4,99 (2H, br s), 7,22–7,44 (2H, m), 7,62–7,79 (2H, m), 8,41 (1H, br s), 8,67–8,87 (1H, m), 9,14 (1H, br s)

MS (ESI+, m/e) 445 (M+1)

- 5 Ejemplo 14: Dihidrocloruro de N-[(3S,5R)-5-(hidroximetil)piperidin-3-il]-1-(4-metoxibutil)-N-(2-metilpropil)-1H-bencimidazol-2-carboxamida



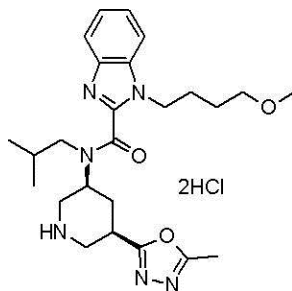
- 10 A (3R,5S)-3-(hidroximetil)-5-[[1-(4-metoxibutil)-1H-bencimidazol-2-il]carbonil](2-metilpropil)amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (150 mg) en THF (2 ml) se añadió TFA (5 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se sometió el residuo a HPLC preparativa en fase inversa y la fracción eluida se concentró a presión reducida. La capa acuosa residual se neutralizó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. Se secó el extracto sobre sulfato de sodio anhidro, se añadió cloruro de hidrógeno al 10 – 20 % en metanol y se evaporó el disolvente a presión reducida para dar el producto objetivo (75 mg).

- 15  $^1\text{H}$ -RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,67–0,76 (3H, m) 0,90–0,99 (3H, m), 1,37–1,58 (2H, m), 1,63–1,88 (2H, m), 1,86–2,21 (2H, m), 2,50 (2H, dt), 3,02–4,92 (16H, m), 7,37 (2H, d), 7,63–7,84 (2H, m), 8,65 (1H, br s), 9,05–9,74 (1H, m)

MS (ESI+, m/e) 417 (M+1)

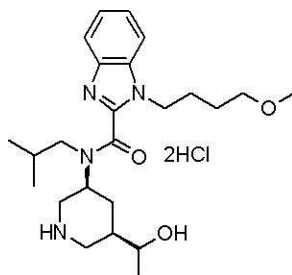
De la misma manera que en el Ejemplo 14, se obtuvieron los siguientes compuestos (Ejemplos 15–18).

- 20 Ejemplo 15: Dihidrocloruro de 1-(4-metoxibutil)-N-[(3S,5R)-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-3-il]-N-(2-metilpropil)-1H-bencimidazol-2-carboxamida



MS (ESI+, m/e) 469 (M+1)

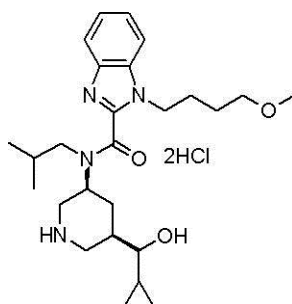
- Ejemplo 16: Dihidrocloruro de N-[(3S,5R)-5-(1-hidroxietil)piperidin-3-il]-1-(4-metoxibutil)-N-(2-metilpropil)-1H-bencimidazol-2-carboxamida



25

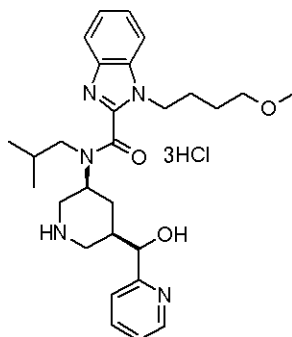
MS (ESI+, m/e) 431 (M+1)

Ejemplo 17: Dihidrocloruro de N-[(3S,5R)-5-[ciclopropil(hidroxi)metil]piperidin-3-il]-1-(4-metoxibutil)-N-(2-metilpropil)-1H-bencimidazol-2-carboxamida



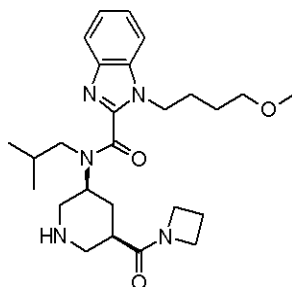
MS (ESI+, m/e) 457 (M+1)

5 Ejemplo 18: Trihidrocloruro de N-[(3S,5R)-5-[hidroxi(piridin-2-il)metil]piperidin-3-il]-1-(4-metoxibutil)-N-(2-metilpropil)-1H-bencimidazol-2-carboxamida



MS (ESI+, m/e) 494 (M+1)

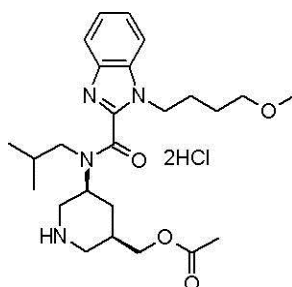
10 Ejemplo 19: N-[(3S,5R)-5-(azetidín-1-ilcarbonil)piperidin-3-il]-1-(4-metoxibutil)-N-(2-metilpropil)-1H-bencimidazol-2-carboxamida



15 A (3R,5S)-3-(azetidín-1-ilcarbonil)-5-[[[1-(4-metoxibutil)-1H-bencimidazol-2-il]carbonil](2-metilpropil)amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (230 mg) en 1,2-dicloroetano (3 ml) se añadió TFA (3 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se disolvió el residuo en acetato de etilo-agua y se neutralizó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida para dar el producto objetivo (100 mg).

MS (ESI+, m/e) 470 (M+1)

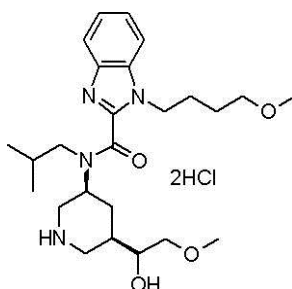
Ejemplo 20: Dihidrocloruro de acetato de  $\{(3R,5S)\text{-}5\text{-}[[1\text{-}(4\text{-metoxibutil})\text{-}1\text{H}\text{-}bencimidazol\text{-}2\text{-il}]\text{carbonil}\}(2\text{-metilpropil)amino}\}$ piperidin-3-il}metilo



5 Se disolvió  $(3R,5S)\text{-}3\text{-}(\text{hidroximetil})\text{-}5\text{-}[[1\text{-}(4\text{-metoxibutil})\text{-}1\text{H}\text{-}bencimidazol\text{-}2\text{-il}]\text{carbonil}\}(2\text{-metilpropil)amino}\}$ piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg) en acetato de etilo (2 ml), se añadió cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (5 ml) y se agitó la mezcla durante 1 h. Se evaporó el disolvente a presión reducida para dar el producto objetivo (200 mg).

MS (ESI+, m/e) 459 (M+1)

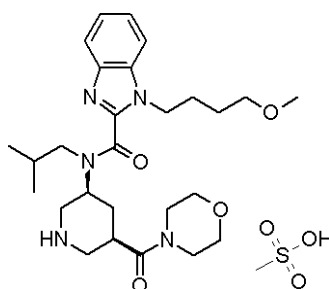
10 Ejemplo 21: Dihidrocloruro de  $N\text{-}[(3S,5R)\text{-}5\text{-}(1\text{-hidroxi-}2\text{-metoxietil})\text{piperidin-}3\text{-il}]\text{-}1\text{-}(4\text{-metoxibutil})\text{-}N\text{-}(2\text{-metilpropil})\text{-}1\text{H}\text{-}bencimidazol\text{-}2\text{-carboxamida}$



15 Se disolvió  $(5S)\text{-}3\text{-}(1\text{-hidroxi-}2\text{-metoxietil})\text{-}5\text{-}[[1\text{-}(4\text{-metoxibutil})\text{-}1\text{H}\text{-}bencimidazol\text{-}2\text{-il}]\text{carbonil}\}(2\text{-metilpropil)amino}\}$ piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (150 mg) en solución de cloruro de hidrógeno al 10-20 % en metanol (10 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 h. Se evaporó el disolvente a presión reducida para dar el producto objetivo (140 mg).

MS (ESI+, m/e) 461 (M+1)

Ejemplo 22: Metanosulfonato de  $1\text{-}(4\text{-metoxibutil})\text{-}N\text{-}(2\text{-metilpropil})\text{-}N\text{-}[(3S,5R)\text{-}5\text{-}(\text{morfolin-}4\text{-ilcarbonil})\text{piperidin-}3\text{-il}]\text{-}1\text{H}\text{-}bencimidazol\text{-}2\text{-carboxamida}$

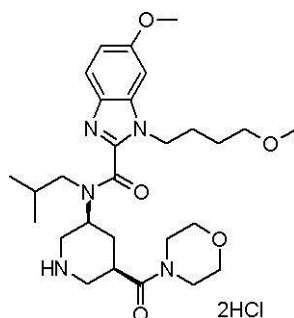


20 Se disolvió  $(3S,5R)\text{-}3\text{-}[[1\text{-}(4\text{-metoxibutil})\text{-}1\text{H}\text{-}bencimidazol\text{-}2\text{-il}]\text{carbonil}\}(2\text{-metilpropil)amino}\text{-}5\text{-}(\text{morfolin-}4\text{-ilcarbonil})\text{piperidin-}1\text{-carboxilato}$  de terc-butilo (10,2 g) en acetato de etilo (17 ml) y metanol (5 ml), se añadió cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (34 ml) y se agitó la mezcla durante 1 h. Se vertió la mezcla de reacción en solución acuosa al 10 % de hidrogenocarbonato de sodio (125 ml) y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida.

25 Una parte (7,8 g) del residuo (8,1 g) se disolvió en acetato de etilo (60 ml) y se disolvió en ácido metanosulfónico (1,5 g) por calentamiento (90 °C). Se dejó reposar a temperatura ambiente durante 4 días y los cristales precipitados se recogieron por filtración para dar el producto objetivo como cristales crudos (7,3 g).

MS (ESI+, m/e) 500 (M+1)

Ejemplo de referencia 31: Dihidrocloruro de 6-metoxi-1-(4-metoxibutil)-N-(2-metilpropil)-N-((3S,5R)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-il)-1H-bencimidazol-2-carboxamida

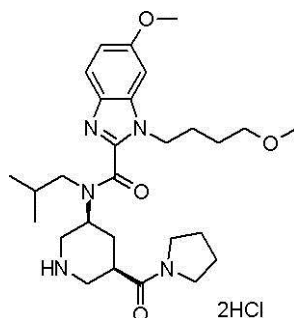


5 Se disolvió (3S,5R)-3-(((6-metoxi-1-(4-metoxibutil)-1H-bencimidazol-2-il)carbonil)(2-metilpropil)amino)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (82 mg) en cloruro de hidrógeno 2 M en acetato de etilo (3 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h y se concentró para dar el producto objetivo (78 mg).

MS (ESI+, m/e) 530 (M+1)

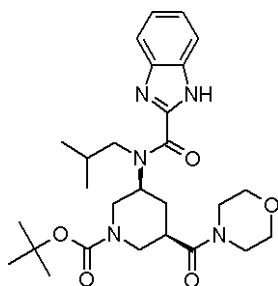
De la misma manera que en el Ejemplo de referencia 31, se obtuvo el siguiente compuesto (Ejemplo de referencia 32).

10 Ejemplo de referencia 32: Dihidrocloruro de 6-metoxi-1-(4-metoxibutil)-N-(2-metilpropil)-N-((3S,5R)-5-(pirrolidin-1-ilcarbonil)piperidin-3-il)-1H-bencimidazol-2-carboxamida



MS (ESI+, m/e) 514 (M+1)

15 Ejemplo de referencia 33: (3S,5R)-3-((1H-bencimidazol-2-ilcarbonil)(2-metilpropil)amino)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



20 Se disolvieron 2-(triclorometil)-1H-bencimidazol (2,00 g) y (3S,5R)-3-((2-metilpropil)amino)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,84 g) en tetrahidrofurano-agua (3:2,150 ml), se añadió hidrogenocarbonato de sodio (6,45 g) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, se diluyó con agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El sólido blanco precipitado se recogió por filtración, se lavó con acetato de etilo-hexano (1:1) y se secó para dar el producto objetivo (3,03 g).

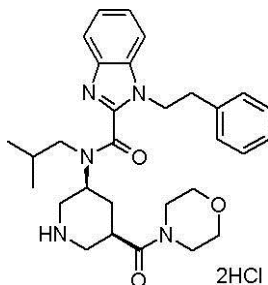
25  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,86–1,01 (6H, m), 1,30–1,50 (9H, m), 1,89–2,64 (3H, m), 2,68–3,08 (2H, m), 3,22–4,01 (10H, m), 4,07–4,44 (3H, m), 5,53–6,12 (1H, m), 7,27–7,42 (2H, m), 7,52 (1H, t), 7,61–7,86 (1H, m), 10,15–10,52 (1H, m)

MS (ESI+, m/e) 514 (M+1)



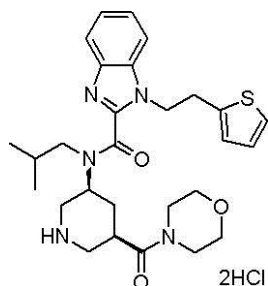
De la misma manera que en el Ejemplo de referencia 31, se obtuvieron los siguientes compuestos (Ejemplos 23-24).

Ejemplo 23: Dihidrocloruro de N-(2-metilpropil)-N-((3S,5R)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-il)-1-(2-feniletil)-1H-bencimidazol-2-carboxamida



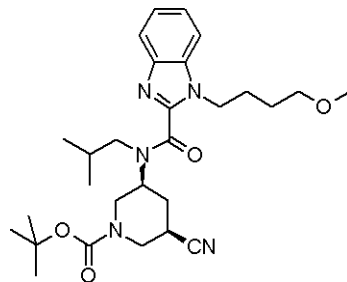
5 MS (ESI+, m/e) 518 (M+1)

Ejemplo 24: Dihidrocloruro de N-(2-metilpropil)-N-((3S,5R)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-il)-1-(2-(tiofen-2-il)etil)-1H-bencimidazol-2-carboxamida



MS (ESI+, m/e) 524 (M+1)

10 Ejemplo de referencia 34: (3R,5S)-3-ciano-5-(((1-(4-metoxibutil)-1H-benzimidazol-2-il)carbonil)(2-metilpropil)amino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

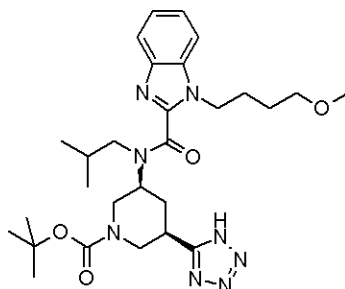


15 Se disolvió (3R,5S)-3-carbamoil-5-(((1-(4-metoxibutil)-1H-benzimidazol-2-il)carbonil)(2-metilpropil)amino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,01 g) en piridina (10 ml), se añadió anhídrido trifluoroacético (570  $\mu$ l) a 0 °C y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se diluyó con acetato de etilo. Se añadió ácido clorhídrico 1 M y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Se sometió el residuo a cromatografía en gel de sílice y una fracción eluida con acetato de etilo-hexano (5:95) – acetato de etilo se concentró a presión reducida para dar el producto objetivo (1,01 g).

20

MS (ESI+, m/e) 512 (M+1)

Ejemplo de referencia 35: (3S,5R)-3-(((1-(4-metoxibutil)-1H-benzimidazol-2-il)carbonil)(2-metilpropil)amino)-5-(1H-tetrazol-5-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

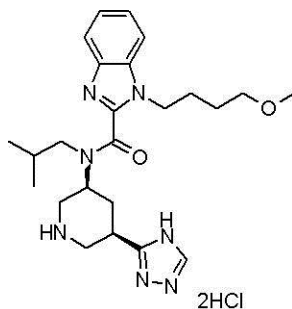


5 Se disolvió (3R,5S)-3-ciano-5-(((1-(4-metoxibutil)-1H-benzimidazol-2-il)carbonil)(2-metilpropil)amino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (320 mg) en tetrahidrofurano (20 ml), se añadieron azido(trimetil)silano (1,5 ml) y dibutil(oxo)estannano (100 mg) y se calentó la mezcla a reflujo con agitación durante 43 h. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se sometió el residuo a cromatografía en gel de sílice y una fracción eluida con acetato de etilo - acetato de etilo-metanol (8:2) se concentró a presión reducida para dar el producto objetivo (304 mg).

10 MS (ESI+, m/e) 555 (M+1)

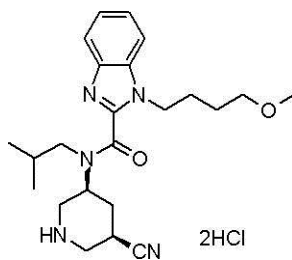
De la misma manera que en el Ejemplo de referencia 31, se obtuvieron los siguientes compuestos (Ejemplos 25-28).

Ejemplo 25: Dihidrocloruro de 1-(4-metoxibutil)-N-(2-metilpropil)-N-((3S,5R)-5-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-3-il)-1H-benzimidazol-2-carboxamida



15 MS (ESI+, m/e) 454 (M+1)

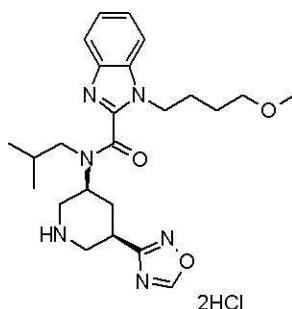
Ejemplo 26: Dihidrocloruro de N-((3S,5R)-5-cianopiperidin-3-il)-1-(4-metoxibutil)-N-(2-metilpropil)-1H-benzimidazol-2-carboxamida



MS (ESI+, m/e) 412 (M+1)

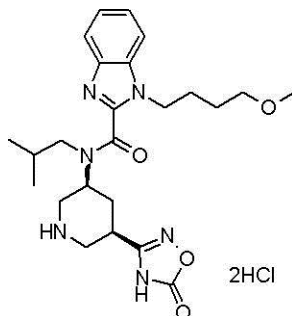
20

Ejemplo 27: Dihidrocloruro de 1-(4-metoxibutil)-N-(2-metilpropil)-N-((3S,5R)-5-(1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidin-3-il)-1H-bencimidazol-2-carboxamida



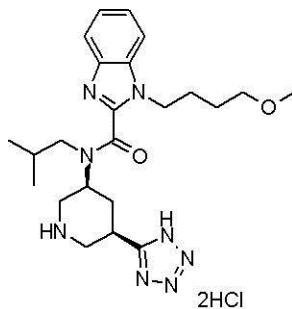
MS (ESI+, m/e) 455 (M+1)

5 Ejemplo 28: Dihidrocloruro de 1-(4-metoxibutil)-N-(2-metilpropil)-N-((3S,5R)-5-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidin-3-il)-1H-bencimidazol-2-carboxamida



MS (ESI+, m/e) 471 (M+1)

10 Ejemplo 29: Dihidrocloruro de 1-(4-metoxibutil)-N-(2-metilpropil)-N-((3S,5R)-5-(1H-tetrazol-5-il)piperidin-3-il)-1H-bencimidazol-2-carboxamida

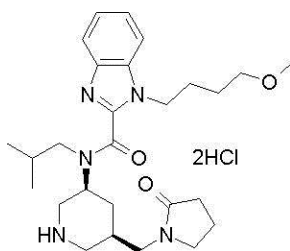


15 Se disolvió (3S,5R)-3-{{1-(4-metoxibutil)-1H-bencimidazol-2-il}carbonil}(2-metilpropil)amino}-5-(1H-tetrazol-5-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (304 mg) en cloruro de hidrógeno 2 M en acetato de etilo (2 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Se concentró la mezcla de reacción y se añadió acetato de etilo-éter diisopropílico. Se recogió el precipitado por filtración y se lavó con acetato de etilo-éter diisopropílico para dar el producto objetivo (219 mg).

MS (ESI+, m/e) 455 (M+1)

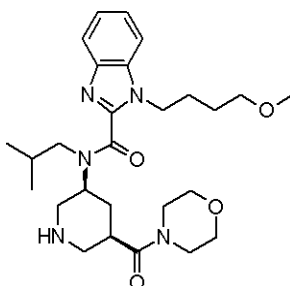
De la misma manera que en el Ejemplo de referencia 31, se obtuvo el siguiente compuesto (Ejemplo 30).

Ejemplo 30: Dihidrocloruro de 1-(4-metoxibutil)-N-(2-metilpropil)-N-[(3S,5R)-5-[(2-oxopirrolidin-1-il)metil]piperidin-3-il]-1H-bencimidazol-2-carboxamida



MS (ESI+, m/e) 484 (M+1)

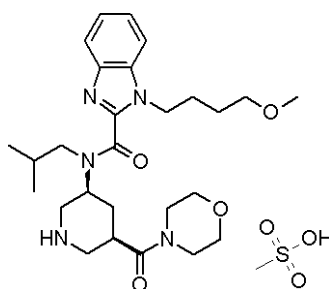
5 Ejemplo 31: 1-(4-metoxibutil)-N-(2-metilpropil)-N-[(3S,5R)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-il]-1H-bencimidazol-2-carboxamida



10 Se disolvió (3S,5R)-3-[[1-(4-metoxibutil)-1H-bencimidazol-2-il]carbonil](2-metilpropil)amino]-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (5,85 g) en metanol (20 ml), se añadió cloruro de hidrógeno 4 M-acetato de etilo (20 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 15 h. Se concentró la mezcla de reacción, se diluyó el residuo con bicarbonato de sodio acuoso y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida. Se sometió el residuo a cromatografía en columna de gel de sílice básica y una fracción eluida con acetato de etilo-metanol (9:1) se concentró a presión reducida para dar el producto objetivo (4,40 g).

15 MS (ESI+, m/e) 500 (M+1)

Ejemplo 32: Metanosulfonato de 1-(4-metoxibutil)-N-(2-metilpropil)-N-[(3S,5R)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-il]-1H-bencimidazol-2-carboxamida



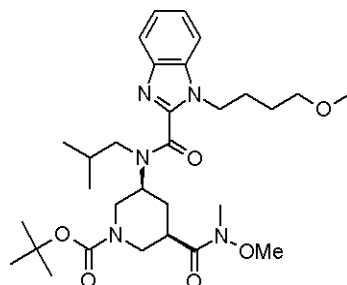
20 Los cristales crudos (163 g) de metanosulfonato de 1-(4-metoxibutil)-N-(2-metilpropil)-N-[(3S,5R)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-il]-1H-bencimidazol-2-carboxamida se disolvieron en 2-butanona (1600 ml) con calentamiento (65 °C) y se añadió heptano (1600 ml) gota a gota mientras se mantenía a 60 °C o por encima. Se añadió el cristal semilla y se agitó la mezcla a 50 - 55 °C durante 1 h y a temperatura ambiente durante 12 h y se filtró. Se lavaron los cristales con una pequeña cantidad de 2-butanona-heptano (proporción de la mezcla 1:2) y se secó a presión reducida para dar el producto objetivo (155,6 g).

25 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,68-0,74 (2H, m), 0,89-0,99 (4H, m), 1,42-1,60 (2H, m), 1,70-1,87 (2H, m), 1,95-2,17 (2H, m), 2,15-2,39 (4H, m), 2,80-3,85 (20H, m), 4,15-4,40 (3H, m), 7,25-7,43 (2H, m), 7,62-7,75 (2H, m), 8,30 (1H, br s), 9,09 (1H, br s)

MS (ESI+, m/e) 500 (M+1)

Punto de fusión: 137-138 °C

Ejemplo de referencia 36: (3S,5R)-3-[[[1-(4-metoxibutil)-1H-benzimidazol-2-il]carbonil](2-metilpropil)amino]-5-[metoxi(metil)carbamoil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

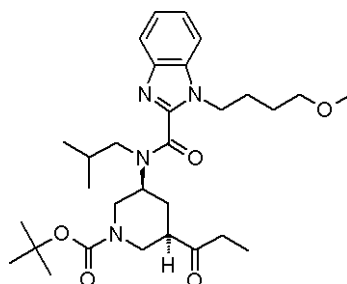


5 Se disolvieron ácido (3R,5S)-1-(terc-butoxicarbonil)-5-[[[1-(4-metoxibutil)-1H-benzimidazol-2-il]carbonil](2-metilpropil)amino]piperidin-3-carboxílico (7,5 g), WSC·HCL (4,06 g) y HOBt (3,25 g) en DMF (50 ml), se añadieron hidrocloreto de N-metoximetilamina (1,38 g) y trietilamina (7,88 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida. Se sometió el residuo a cromatografía en columna de gel de sílice y una fracción eluida con acetato de etilo-hexano (1:4 – 9:1) se concentró a presión reducida para dar el producto objetivo (4,76 g).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 0,73 (3 H, d), 1,01 (3 H, dd), 1,30 (4 H, s), 1,48 (5 H, s), 1,67 (2 H, dt), 1,91 – 2,03 (2 H, m), 2,20 (1 H, t), 2,41 (1 H, q), 2,60 – 3,13 (5 H, m), 3,15 – 3,24 (3 H, m), 3,32 (3 H, d), 3,34 – 3,47 (3 H, m), 3,67 – 3,81 (3 H, m), 3,92 – 4,47 (5 H, m), 7,27 – 7,40 (2 H, m), 7,41 – 7,53 (1 H, m), 7,72 (1 H, dd), 7,84 (1 H, d)

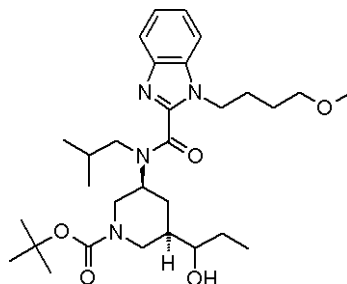
MS (ESI+, m/e) 574 (M+1)

15 Ejemplo de referencia 37: (3S,5R)-3-[[[1-(4-metoxibutil)-1H-benzimidazol-2-il]carbonil](2-metilpropil)amino]-5-propanoil-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



20 A una solución de (3S,5R)-3-[[[1-(4-metoxibutil)-1H-benzimidazol-2-il]carbonil](2-metilpropil)amino]-5-[metoxi(metil)carbamoil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (22,7 g) en THF (20 ml) se añadió solución 1 M de bromuro de etilmagnesio-THF (119 ml) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 5 h. Se vertió la mezcla de reacción en solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida. Se sometió el residuo a cromatografía en columna de gel de sílice y una fracción eluida con acetato de etilo-hexano (1:9 – 3:2) se concentró a presión reducida para dar el producto objetivo (14,96 g). MS (ESI+, m/e) 543 (M+1)

Ejemplo de referencia 38: (3R,5S)-3-(1-hidroxiopropil)-5-[[[1-(4-metoxibutil)-1H-benzimidazol-2-il]carbonil](2-metilpropil)amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



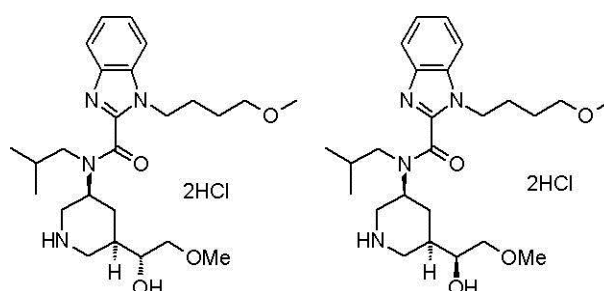
30 A una solución de (3S,5R)-3-[[[1-(4-metoxibutil)-1H-benzimidazol-2-il]carbonil](2-metilpropil)amino]-5-propanoil-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,60 g) en etanol (30 ml) se añadió borohidruro de sodio (181 mg) y

se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se diluyó el residuo con agua, se acidificó con solución acuosa de hidrogenosulfato de potasio al 5 % y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó el extracto con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida. Se sometió el residuo a cromatografía en columna de gel de sílice y una fracción eluida con acetato de etilo-hexano (1:9 – 1:1) se concentró a presión reducida para dar el producto objetivo (2,02 g).

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,76 (4 H, d), 0,91 – 1,08 (5 H, m), 1,33 (3 H, d), 1,48 (6 H, s), 1,55 (2 H, d), 1,64 – 1,90 (5 H, m), 1,91 – 2,03 (2 H, m), 2,10 – 2,42 (2 H, m), 2,59 (1 H, d), 3,31 (1 H, d), 3,33 (2 H, s), 3,42 (4 H, t), 3,65 (2 H, br s), 4,17 – 4,46 (4 H, m), 7,27 – 7,39 (2 H, m), 7,39 – 7,51 (1 H, m), 7,69 – 7,85 (1 H, m)

10 MS (ESI+, m/e) 545 (M+1)

Ejemplo 33: Dihidrocloruro de N-((3S,5R)-5-((1R)-1-hidroxi-2-metoxietil)piperidin-3-il)-1-(4-metoxibutil)-N-(2-metilpropil)-1H-benzimidazol-2-carboxamida (Ejemplo 33-1) y dihidrocloruro de N-((3S,5R)-5-((1S)-1-hidroxi-2-metoxietil)piperidin-3-il)-1-(4-metoxibutil)-N-(2-metilpropil)-1H-benzimidazol-2-carboxamida (Ejemplo 33-2)



15 Se resolvió ópticamente (3R,5S)-3-(1-hidroxi-2-metoxietil)-5-[[[1-(4-metoxibutil)-1H-benzimidazol-2-il]carbonil](2-metilpropil)amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,34 g) mediante HPLC quiral en fase normal en las siguientes condiciones para dar un primer componente de elución (598 mg) y un segundo componente de elución (549 mg).

columna: CHIRALPAK IC 50 mm ID×500 mm L

20 fase móvil: hexano-etanol (700:300)

caudal: 60 ml/min

temperatura: 30 °C

detección: UV (220 nm)

volumen de inyección·concentración: 300 mg/carga (5 mg/ml)

25 El primer componente de elución obtenido (495 mg) se disolvió en etanol (1 ml), se añadió ácido clorhídrico 12 M (0,70 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y el residuo se disolvió en etanol y el etanol se evaporó a presión reducida. Esta operación se repitió dos veces para dar el producto objetivo (425 mg) del compuesto del Ejemplo 33-1.

Ejemplo 33-1 datos del espectro

30  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,71 (2 H, dd), 0,95 (4 H, dd), 1,38 – 1,63 (2 H, m), 1,66 – 1,86 (3 H, m), 1,86 – 2,04 (1 H, m), 2,12 (2 H, dd), 2,59 – 2,91 (1 H, m), 3,02 (1 H, d), 3,09 – 3,22 (4 H, m), 3,24 – 3,39 (9 H, m), 3,50 (2 H, br s), 3,62 (1 H, br s), 4,15 (2 H, br s), 4,21 – 4,39 (2 H, m), 7,15 – 7,53 (2 H, m), 7,55 – 7,87 (2 H, m), 8,33 – 9,18 (1 H, m), 9,43 (1 H, br s)

MS (ESI+, m/e) 461 (M+1)

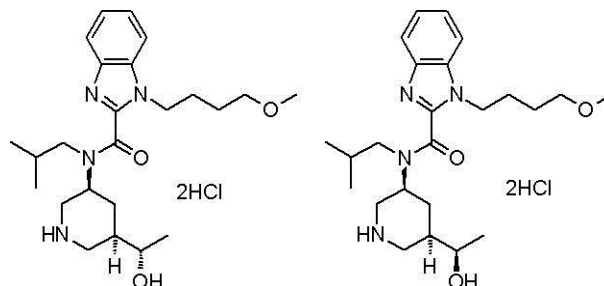
35 El segundo componente de elución obtenido (447 mg) se disolvió en etanol (1 ml), se añadió ácido clorhídrico 12 M (0,70 ml) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla durante 1 h. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, el residuo se disolvió en etanol y el etanol se evaporó a presión reducida. Esta operación se repitió dos veces para dar el producto objetivo (365 mg) del compuesto del Ejemplo 33-2.

Ejemplo 33-2 datos del espectro

40  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,71 (2 H, dd), 0,81 – 1,12 (4 H, m), 1,31 – 1,61 (2 H, m), 1,62 – 1,98 (5 H, m), 1,98 – 2,23 (2 H, m), 2,57 – 2,87 (1 H, m), 3,14 (1 H, d), 3,18 – 3,23 (3 H, m), 3,23 – 3,39 (10 H, m), 3,39 – 3,63 (3 H, m), 4,23 – 4,38 (3 H, m), 7,16 – 7,51 (2 H, m), 7,55 – 7,86 (2 H, m), 8,29 – 9,11 (1 H, m), 9,38 (1 H, br s)

MS (ESI+, m/e) 461 (M+1)

Ejemplo 34: Dihidrocloruro de N-((3S,5R)-5-((1S)-1-hidroxiethyl)piperidin-3-yl)-1-(4-metoxibutil)-N-(2-metilpropil)-1H-benzimidazol-2-carboxamida (Ejemplo 34-1) y dihidrocloruro de N-((3S,5R)-5-((1R)-1-hidroxiethyl)piperidin-3-yl)-1-(4-metoxibutil)-N-(2-metilpropil)-1H-benzimidazol-2-carboxamida (Ejemplo 34-2)



5

Se resolvió ópticamente (3R,5S)-3-((1-hidroxiethyl)-5-[[1-(4-metoxibutil)-1H-benzimidazol-2-yl]carbonil](2-metilpropil)amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (3,2 g) mediante HPLC quiral en fase normal en las siguientes condiciones para dar un primer componente de elución (1,31 g) y un segundo componente de elución (1,22 g).

10 columna: CHIRALPAK IC 50 mm ID×500 mm L

fase móvil: hexano-etanol (900:100)

caudal: 80 ml/min

temperatura: 30 °C

detección: UV (220 nm)

15 volumen de inyección·concentración: 300 mg/carga (5 mg/ml)

El primer componente de elución obtenido (1,1 g) se disolvió en solución de metanol que contiene cloruro de hidrógeno al 10 % (40 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 15 h. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, el residuo se disolvió en etanol y el etanol se evaporó a presión reducida. Esta operación se repitió dos veces para dar el producto objetivo (0,90 g) del compuesto del Ejemplo 34-1.

20 Ejemplo 34-1 datos del espectro

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,72 (3 H, dd), 0,84 – 1,18 (7 H, m), 1,45 – 1,66 (3 H, m), 1,67 – 1,98 (3 H, m), 2,00 – 2,19 (2 H, m), 2,54 – 2,81 (1 H, m), 2,92 – 3,23 (5 H, m), 3,25 – 3,40 (4 H, m), 3,40 – 3,70 (3 H, m), 4,07 – 4,47 (3 H, m), 7,23 – 7,51 (2 H, m), 7,54 – 7,91 (2 H, m), 8,56 – 9,55 (1 H, m), 9,86 (1 H, d)

MS (ESI+, m/e) 431 (M+1)

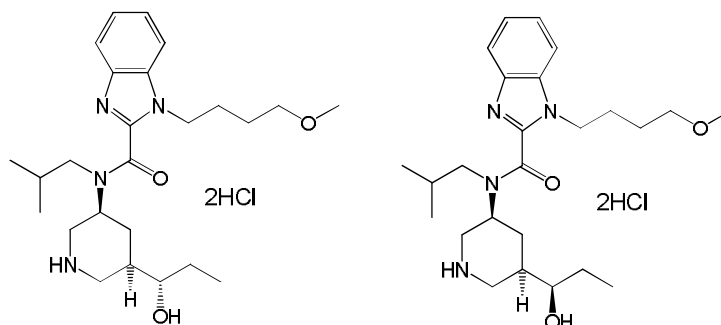
25 El segundo componente de elución obtenido (1,0 g) se disolvió en solución de metanol que contiene cloruro de hidrógeno al 10 % (40 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, el residuo se disolvió en etanol y el etanol se evaporó a presión reducida. Esta operación se repitió dos veces para dar el producto objetivo (0,86 g) del compuesto del Ejemplo 34-2.

Ejemplo 34-2 datos del espectro

30  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,71 (3 H, dd), 0,94 (3 H, d), 1,09 (3 H, dd), 1,27 – 1,64 (3 H, m), 1,70 (1 H, s), 1,74 – 2,00 (4 H, m), 2,00 – 2,29 (1 H, m), 2,54 – 2,76 (1 H, m), 3,11 (1 H, d), 3,20 (4 H, d), 3,24 – 3,62 (7 H, m), 4,32 (3 H, d), 7,16 – 7,54 (2 H, m), 7,72 (2 H, q), 8,27 – 9,22 (1 H, m), 9,36 – 9,56 (1 H, m)

MS (ESI+, m/e) 431 (M+1)

Ejemplo 35: Dihidrocloruro de N-((3S,5R)-5-((1S)-1-hidroxiopropil)piperidin-3-il)-1-(4-metoxibutil)-N-(2-metilpropil)-1H-benzimidazol-2-carboxamida (Ejemplo 35-1) y dihidrocloruro de N-((3S,5R)-5-((1R)-1-hidroxiopropil)piperidin-3-il)-1-(4-metoxibutil)-N-(2-metilpropil)-1H-benzimidazol-2-carboxamida (Ejemplo 35-2)



- 5 Se resolvió ópticamente (3R,5S)-3-(1-hidroxiopropil)-5-[[1-(4-metoxibutil)-1H-benzimidazol-2-il]carbonil](2-metilpropil)amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,11 g) mediante HPLC quiral en fase normal en las siguientes condiciones para dar un primer componente de elución (1,26 g) y un segundo componente de elución (1,70 g).

columna: CHIRALPAK IC 50 mm ID×500 mm L

- 10 fase móvil: hexano-etanol (900:100)

caudal: 80 ml/min

temperatura: 30 °C

detección: UV (220 nm)

volumen de inyección · concentración: 300 mg/carga (5 mg/ml)

- 15 El primer componente de elución obtenido (1,03 g) se disolvió en etanol (2 ml), se añadió ácido clorhídrico 12 M (1,5 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, el residuo se disolvió en etanol y el etanol se evaporó a presión reducida. Esta operación se repitió dos veces para dar el producto objetivo (0,95 g) del compuesto del Ejemplo 35-1.

Ejemplo 35-1 datos del espectro

- 20  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,71 (2 H, dd), 0,79 – 1,11 (7 H, m), 1,32 – 1,58 (4 H, m), 1,60 – 1,68 (1 H, m), 1,70 – 1,85 (3 H, m), 1,87 – 2,20 (2 H, m), 2,59 – 2,87 (1 H, m), 3,00 (1 H, d), 3,08 – 3,23 (4 H, m), 3,23 – 3,41 (6 H, m), 3,49 (1 H, d), 3,89 – 4,23 (2 H, m), 4,23 – 4,55 (2 H, m), 7,16 – 7,52 (2 H, m), 7,55 – 7,86 (2 H, m), 8,24 – 9,18 (1 H, m), 9,21 – 9,57 (1 H, m)

MS (ESI+, m/e) 445 (M+1)

- 25 El segundo componente de elución obtenido (0,85 g) se disolvió en etanol (2 ml), se añadió ácido clorhídrico 12 M (1,5 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, el residuo se disolvió en etanol y el etanol se evaporó a presión reducida. Esta operación se repitió dos veces para dar el producto objetivo (0,78 g) del compuesto del Ejemplo 35-2.

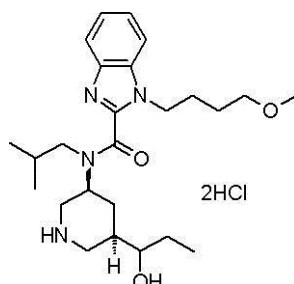
Ejemplo 35-2 datos del espectro

- 30  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,71 (2 H, dd), 0,78 – 1,01 (7 H, m), 1,26 – 1,66 (4 H, m), 1,66 – 1,86 (4 H, m), 1,93 (1 H, d), 2,02 – 2,23 (1 H, m), 2,53 – 2,84 (1 H, m), 3,03 – 3,24 (5 H, m), 3,31 (5 H, q), 3,37 – 3,56 (2 H, m), 4,16 (2 H, br s), 4,22 – 4,44 (2 H, m), 7,16 – 7,54 (2 H, m), 7,54 – 7,87 (2 H, m), 8,16 – 9,27 (1 H, m), 9,36 – 9,84 (1 H, m)

MS (ESI+, m/e) 445 (M+1)



Ejemplo 36: Dihidrocloruro de N-[(3S,5R)-5-(1-hidroxiopropil)piperidin-3-il]-1-(4-metoxibutil)-N-(2-metilpropil)-1H-bencimidazol-2-carboxamida

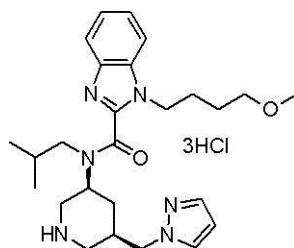


5 A una solución de (3R,5S)-3-(1-hidroxiopropil)-5-[[[1-(4-metoxibutil)-1H-bencimidazol-2-il]carbonil](2-metilpropil)amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg) en etanol (1 ml) se añadió ácido clorhídrico 12 M (0,30 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, el residuo se disolvió en etanol y el etanol se evaporó a presión reducida. Esta operación se repitió dos veces para dar el producto objetivo (140 mg).

MS (ESI+, m/e) 445 (M+1)

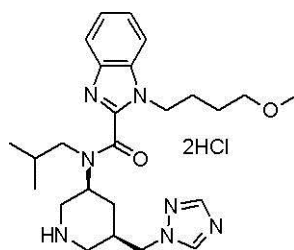
10 De la misma manera que en el Ejemplo de referencia 31, se obtuvieron los siguientes compuestos (Ejemplos 37-39).

Ejemplo 37: Trihidrocloruro de 1-(4-metoxibutil)-N-(2-metilpropil)-N-[(3S,5R)-5-(1H-pirazol-1-ilmetil)piperidin-3-il]-1H-bencimidazol-2-carboxamida



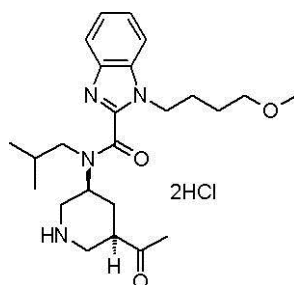
15 MS (ESI+, m/e) 467 (M+1)

Ejemplo 38: Dihidrocloruro de 1-(4-metoxibutil)-N-(2-metilpropil)-N-[(3S,5R)-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)piperidin-3-il]-1H-bencimidazol-2-carboxamida



MS (ESI+, m/e) 468 (M+1)

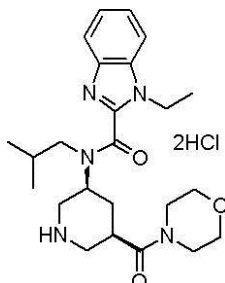
20 Ejemplo 39: Dihidrocloruro de N-[(3S,5R)-5-acetilpiperidin-3-il]-1-(4-metoxibutil)-N-(2-metilpropil)-1H-bencimidazol-2-carboxamida



MS (ESI+, m/e) 429 (M+1)

De la misma manera que en el Ejemplo de referencia 31, se obtuvieron los siguientes compuestos (Ejemplos 40-41).

Ejemplo 40: Dihidrocloruro de 1-etil-N-(2-metilpropil)-N-[(3S,5R)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-il]-1H-bencimidazol-2-carboxamida



5

MS (ESI+, m/e) 442 (M+1)

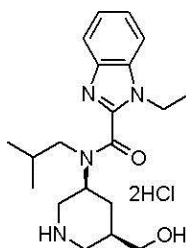
Ejemplo 41: Dihidrocloruro de 1-(ciclopropilmetil)-N-(2-metilpropil)-N-[(3S,5R)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-il]-1H-bencimidazol-2-carboxamida



10 MS (ESI+, m/e) 468 (M+1)

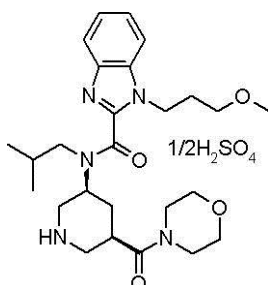
De la misma manera que en el Ejemplo 36, se obtuvo el siguiente compuesto (Ejemplo 42).

Ejemplo 42: Dihidrocloruro de 1-etil-N-[(3S,5R)-5-(hidroximetil)piperidin-3-il]-N-(2-metilpropil)-1H-bencimidazol-2-carboxamida



15 MS (ESI+, m/e) 359 (M+1)

Ejemplo 43: 1-(3-metoxipropil)-N-(2-metilpropil)-N-[(3S,5R)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-il]-1H-bencimidazol-2-carboxamida 1/2 sulfato



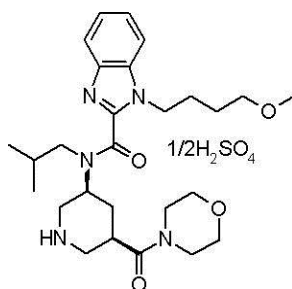
Se disolvieron (3S,5R)-3-[(1H-bencimidazol-2-ilcarbonil)(2-metilpropil)amino]-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-

1-carboxilato de terc-butilo (700 mg), 3-metoxipropan-1-ol (123 mg) y trifetilfosfina (465 mg) en THF (20 ml), se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (solución toluénica al 40 %: 896 mg) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 60 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. El extracto se lavó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida. Se sometió el residuo a cromatografía en columna de gel de sílice y una fracción eluida con acetato de etilo-hexano (1:9 - 1:3) se concentró a presión reducida. La sustancia obtenida se disolvió en acetato de etilo (3 ml), se añadió cloruro de hidrógeno 4 M en acetato de etilo (3 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se alcalinizó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. Se secó el extracto sobre sulfato de sodio anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida. Se sometió el residuo a cromatografía en columna de gel de sílice básica y una fracción eluida con acetato de etilo-hexano (1:9 - 1:0) y acetato de etilo-metanol (93:7) se concentró a presión reducida. La sustancia obtenida se disolvió en acetato de etilo (10 ml), se añadió ácido sulfúrico (42 mg) y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se disolvió el residuo en etanol (10 ml) y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se cristalizó en acetato de etilo-metanol para dar el producto objetivo (180 mg) como cristales.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,70 (2 H, d), 0,94 (4 H, dd), 1,69 - 2,28 (5 H, m), 2,60 - 2,85 (2 H, m), 2,85 - 3,15 (3 H, m), 3,15 - 3,25 (5 H, m), 3,41 - 3,74 (11 H, m), 3,86 - 4,20 (1 H, m), 4,20 - 4,52 (2 H, m), 7,18 - 7,48 (2 H, m), 7,53 - 7,84 (2 H, m)

MS (ESI+, m/e) 486 (M+1)

Ejemplo 44: 1-(4-metoxibutil)-N-(2-metilpropil)-N-[(3S,5R)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-il]-1H-bencimidazol-2-carboxamida 1/2 sulfato

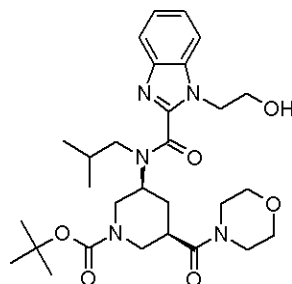


Se disolvieron 1-(4-metoxibutil)-N-(2-metilpropil)-N-[(3S,5R)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-il]-1H-bencimidazol-2-carboxamida (1 g) y ácido sulfúrico (0,055 ml) en acetato de etilo (30 ml) y etanol (1 ml) con calentamiento (100 °C) y se dejó reposar mientras se enfriaba gradualmente a temperatura ambiente. Se recogió el precipitado por filtración y se lavó con acetato de etilo. Los cristales crudos obtenidos (0,37 g) se disolvieron en acetato de etilo (3,75 ml) y etanol (1,5 ml) con calentamiento (70 °C) y se añadió el cristal semilla. Se dejó reposar la mezcla durante 15 h mientras se enfriaba gradualmente a temperatura ambiente y se filtró. Los cristales se lavaron con acetato de etilo y se secaron a presión reducida para dar el producto objetivo (0,18 g) como cristales.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,70 (2 H, d), 0,94 (4 H, dd), 1,30 - 1,61 (2 H, m), 1,78 (2 H, dd), 1,86 - 2,02 (1 H, m), 2,02 - 2,21 (1 H, m), 2,58 - 2,85 (2 H, m), 2,89 - 3,02 (1 H, m), 3,15 - 3,21 (3 H, m), 3,25 - 3,65 (17 H, m), 3,98 (1 H, br s), 4,19 - 4,53 (2 H, m), 7,23 - 7,56 (2 H, m), 7,62 - 8,00 (2 H, m)

MS (ESI+, m/e) 500 (M+1)

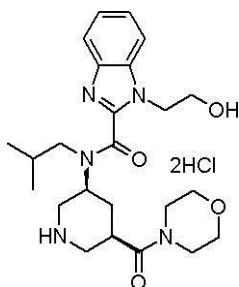
Ejemplo de referencia 39: (3S,5R)-3-[[[1-(2-hidroxietyl)-1H-bencimidazol-2-il]carbonil](2-metilpropil)amino]-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



Se suspendió cloruro de calcio (650 mg) en etanol (80 ml) y se añadió borohidruro de sodio (740 mg) a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 15 min, se añadió gota a gota una solución de (3S,5R)-3-[[[1-(2-metoxi-2-oxoetyl)-1H-bencimidazol-2-il]carbonil](2-metilpropil)amino]-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-1-carboxilato de

5 terc-butilo (1,15 g) en THF (80 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa de ácido cítrico al 10 % y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida. Se sometió el residuo a cromatografía en gel de sílice y una fracción eluida con acetato de etilo-hexano (1:9 – 1:0) – acetato de etilo-metanol (85:15) se concentró a presión reducida para dar el producto objetivo (849 mg). MS (ESI+, m/e) 558 (M+1)

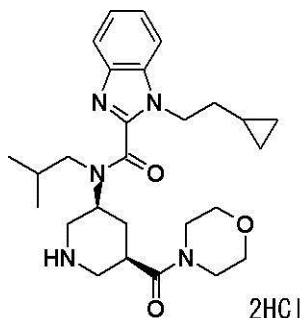
Ejemplo 45: Dihidrocloruro de 1-(2-hidroxiethyl)-N-(2-metilpropil)-N-[(3S,5R)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-il]-1H-bencimidazol-2-carboxamida



10 Se disolvió (3S,5R)-3-[[[1-(2-hidroxiethyl)-1H-bencimidazol-2-il]carbonil](2-metilpropil)amino]-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (51 mg) en cloruro de hidrógeno al 10 % en metanol (4 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 41 h y se concentró para dar el producto objetivo (44 mg).

MS (ESI+, m/e) 458 (M+1)

15 Ejemplo 46: Dihidrocloruro de 1-(2-ciclopropyletil)-N-(2-metilpropil)-N-[(3S,5R)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-il]-1H-bencimidazol-2-carboxamida



20 A una solución de (3S,5R)-3-[(1H-bencimidazol-2-ilcarbonil)(2-metilpropil)amino]-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (257 mg), 2-ciclopropyletanol (86 mg) y trifenilfosfina (263 mg) en tolueno (10 ml) se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (506 µl) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 17 h. La mezcla de reacción se diluyó con bicarbonato de sodio acuoso y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida. Se sometió el residuo a cromatografía en columna de gel de sílice básica y una fracción eluida con acetato de etilo se concentró a presión reducida para dar (3S,5R)-3-[[[1-(2-ciclopropyletil)-1H-bencimidazol-2-il]carbonil](2-metilpropil)amino]-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

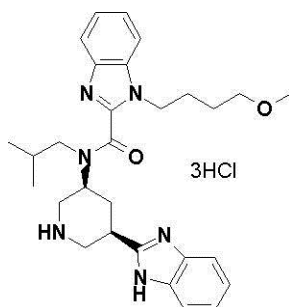
25 El (3S,5R)-3-[[[1-(2-ciclopropyletil)-1H-bencimidazol-2-il]carbonil](2-metilpropil)amino]-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo se disolvió en cloruro de hidrógeno 4 M en acetato de etilo (5 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 h. Se concentró la mezcla de reacción y se sometió el residuo a HPLC preparativa en fase inversa y la fracción eluida se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con bicarbonato de sodio acuoso y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se añadió cloruro de hidrógeno 4 M en acetato de etilo (1 ml) y se agitó la

30 mezcla durante 5 min. Se evaporó el disolvente a presión reducida para dar el producto objetivo (220 mg).

MS (ESI+, m/e) 482 (M+1)

De la misma manera que en el Ejemplo de referencia 18, se obtuvo el siguiente compuesto (Ejemplo 47).

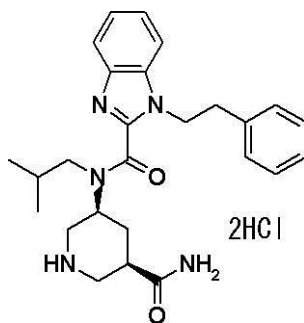
Ejemplo 47: Trihidrocloruro de N-[(3S,5R)-5-(1H-bencimidazol-2-il)piperidin-3-il]-1-(4-metoxibutil)-N-(2-metilpropil)-1H-bencimidazol-2-carboxamida



MS (ESI+, m/e) 503 (M+1)

- 5 De la misma manera que en el Ejemplo de referencia 18, se obtuvo el siguiente compuesto (Ejemplo 48).

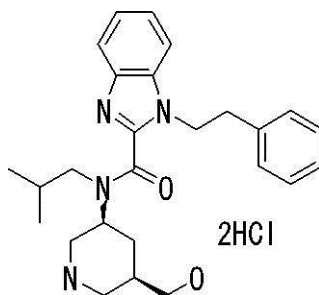
Ejemplo 48: Dihidrocloruro de N-[(3S,5R)-5-carbamoylpiperidin-3-il]-N-(2-metilpropil)-1-(2-feniletil)-1H-bencimidazol-2-carboxamida



MS (ESI+, m/e) 448 (M+1)

- 10 De la misma manera que en el Ejemplo de referencia 21, se obtuvo el siguiente compuesto (Ejemplo 49).

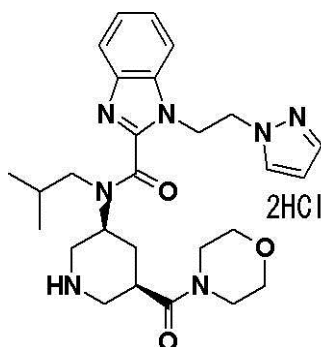
Ejemplo 49: Dihidrocloruro de N-[(3S,5R)-5-(hidroximetil)piperidin-3-il]-N-(2-metilpropil)-1-(2-feniletil)-1H-bencimidazol-2-carboxamida



MS (ESI+, m/e) 435 (M+1)

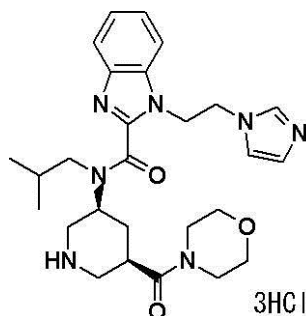
- 15 De la misma manera que en el Ejemplo de referencia 18, se obtuvieron los siguientes compuestos (Ejemplos 50-51).

Ejemplo 50: Dihidrocloreto de N-(2-metilpropil)-N-[(3S,5R)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-il]-1-[2-(1H-pirazol-1-il)etil]-1H-bencimidazol-2-carboxamida



MS (ESI+, m/e) 508 (M+1)

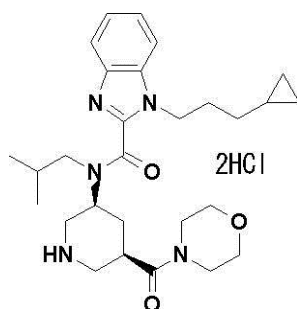
5 Ejemplo 51: Trihidrocloreto de 1-[2-(1H-imidazol-1-il)etil]-N-(2-metilpropil)-N-[(3S,5R)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-il]-1H-bencimidazol-2-carboxamida



MS (ESI+, m/e) 508 (M+1)

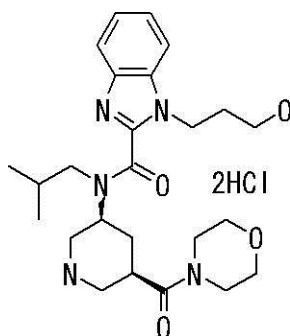
De la misma manera que en el Ejemplo 46, se obtuvo el siguiente compuesto (Ejemplo 52).

10 Ejemplo 52: Dihidrocloreto de 1-(3-ciclopropilpropil)-N-(2-metilpropil)-N-[(3S,5R)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-il]-1H-bencimidazol-2-carboxamida



MS (ESI+, m/e) 496 (M+1)

Ejemplo 53: Dihidrocloruro de 1-(3-hidroxiopropil)-N-(2-metilpropil)-N-[(3S,5R)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-il]-1H-bencimidazol-2-carboxamida



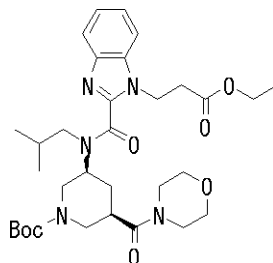
5 A una solución mixta de (3S,5R)-3-[(1H-bencimidazol-2-ilcarbonil)(2-metilpropil)amino]-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (103 mg), propano-1,3-diol (152 mg) y trifenilfosfina (105 mg) en tolueno (5 ml) y THF (5 ml) se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (202  $\mu$ l) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con bicarbonato de sodio acuoso y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó el extracto con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida. Se sometió el residuo a cromatografía en columna de gel de sílice básica y una fracción eluida con acetato de etilo se concentró a presión reducida para dar (3S,5R)-3-[[[1-(3-hidroxiopropil)-1H-bencimidazol-2-il]carbonil](2-metilpropil)amino]-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo. El

10 (3S,5R)-3-[[[1-(3-hidroxiopropil)-1H-bencimidazol-2-il]carbonil](2-metilpropil)amino]-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido se disolvió en cloruro de hidrógeno al 10 - 20 % en metanol(3 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 h. Se concentró la mezcla de reacción para dar el producto objetivo (22 mg).

15

MS (ESI+, m/e) 472 (M+1)

Ejemplo de referencia 40: (3S,5R)-3-[[[1-(3-etoxi-3-oxopropil)-1H-bencimidazol-2-il]carbonil](2-metilpropil)amino]-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



20 A una solución de (3S,5R)-3-[(1H-bencimidazol-2-ilcarbonil)(2-metilpropil)amino]-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (257 mg) y 3-bromopropanoato de etilo (181 mg) en N,N-dimetilacetamida (5 ml) se añadió carbonato de cesio (489 mg) y se agitó la mezcla a 70 °C durante 15 h. Se añadió 3-bromopropanoato de etilo (181 mg) a la mezcla de reacción y después se agitó la mezcla a 70 °C durante 5 h. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó el extracto con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida. Se sometió el residuo a cromatografía en columna de gel de sílice y una fracción eluida con acetato de etilo-hexano (6:4) se concentró a presión reducida para dar el producto objetivo (225 mg).

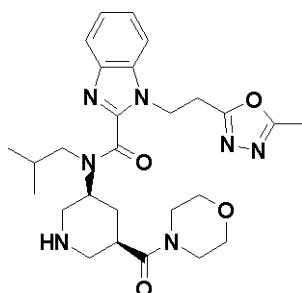
25

MS (ESI+, m/e) 614 (M+1)

De la misma manera que en el Ejemplo de referencia 20, se obtuvo el siguiente compuesto (Ejemplo 54).

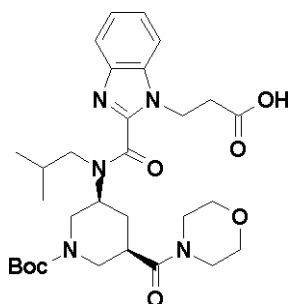
30

Ejemplo 54: 1-[2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil]-N-(2-metilpropil)-N-[(3S,5R)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-il]-1H-bencimidazol-2-carboxamida



MS (ESI+, m/e) 524 (M+1)

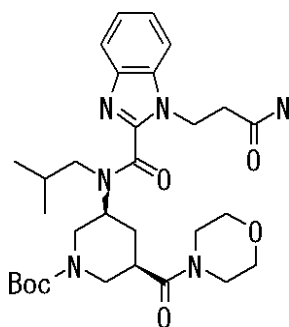
5 Ejemplo de referencia 41: Ácido 3-(2-[(3S,5R)-1-(terc-butoxicarbonil)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-il](2-metilpropil)carbamoil)-1H-bencimidazol-1-il)propanoico



10 A una solución de (3S,5R)-3-[[[1-(3-etoxi-3-oxopropil)-1H-bencimidazol-2-il]carbonil](2-metilpropil)amino]-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (225 mg) en etanol (5 ml) se añadió solución acuosa 2 M de hidróxido de sodio y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se ajustó a pH 7 con ácido clorhídrico 1 M y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó el extracto con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida para dar el producto objetivo (215 mg).

MS (ESI+, m/e) 586 (M+1)

15 Ejemplo de referencia 42: (3S,5R)-3-[[[1-(3-amino-3-oxopropil)-1H-bencimidazol-2-il]carbonil](2-metilpropil)amino]-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

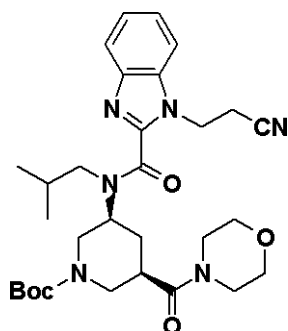


20 Se disolvieron ácido 3-(2-[(3S,5R)-1-(terc-butoxicarbonil)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-il](2-metilpropil)carbamoil)-1H-bencimidazol-1-il)propanoico (215 mg) y sal de amonio de 1H-1,2,3-benzotriazol-1-ol (84 mg) en DMF (5 ml), se añadió WSC·HCl (142 mg) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 15 h. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se diluyó el residuo con solución acuosa ácido cítrico al 10 % y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó el extracto con bicarbonato de sodio acuoso y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida. Se sometió el residuo a cromatografía en columna de gel de sílice y una fracción eluida con acetato de etilo se concentró a presión reducida para dar el producto objetivo (199 mg).

25 MS (ESI+, m/e) 585 (M+1)



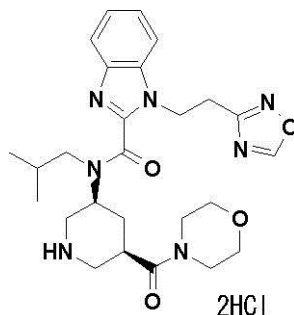
Ejemplo de referencia 43: (3S,5R)-3-[[[1-(2-cianoetil)-1H-bencimidazol-2-il]carbonil](2-metilpropil)amino]-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



5 Se disolvió (3S,5R)-3-[[[1-(3-amino-3-oxopropil)-1H-bencimidazol-2-il]carbonil](2-metilpropil)amino]-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (233 mg) en piridina (5 ml), se añadió anhídrido trifluoroacético (116  $\mu$ l) a 0 °C y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se diluyó con acetato de etilo. Se añadió ácido clorhídrico 1 M y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto con bicarbonato de sodio acuoso y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Se sometió el residuo a cromatografía en gel de sílice y una fracción eluida con acetato de etilo-hexano (7:3) se concentró a presión reducida para dar el producto objetivo (197 mg).

MS (ESI+, m/e) 567 (M+1)

Ejemplo 55: Dihidrocloruro de N-(2-metilpropil)-N-[(3S,5R)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-il]-1-[2-(1,2,4-oxadiazol-3-il)etil]-1H-bencimidazol-2-carboxamida

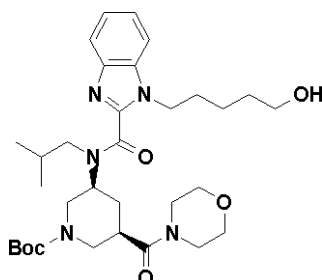


15 Se disolvió hidrocloreuro de hidroxilamina (125 mg) en dimetilsulfóxido (5 ml), se añadió hidrogenocarbonato de sodio (463 mg) y se agitó la mezcla a 50 °C durante 1 h. Se añadió a la mezcla de reacción una solución de (3S,5R)-3-[[[1-(2-cianoetil)-1H-bencimidazol-2-il]carbonil](2-metilpropil)amino]-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg) en dimetilsulfóxido (5 ml) y se agitó la mezcla a 90 °C durante 3 h. Se dejó enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó el extracto con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Se disolvió el residuo en ortoformiato de trimetilo (5 ml) y se agitó la mezcla a 100 °C durante 5 h. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se sometió el residuo a cromatografía en gel de sílice básica y una fracción eluida con acetato de etilo se concentró a presión reducida para dar (3S,5R)-3-[(2-metilpropil){1-[2-(1,2,4-oxadiazol-3-il)etil]-1H-bencimidazol-2-il]carbonil}amino]-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo. El (3S,5R)-3-[(2-metilpropil){1-[2-(1,2,4-oxadiazol-3-il)etil]-1H-bencimidazol-2-il]carbonil}amino]-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido se disolvió en cloruro de hidrógeno 4 M en acetato de etilo (3 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. Se concentró la mezcla de reacción y se sometió el residuo a HPLC preparativa en fase inversa y la fracción eluida se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con bicarbonato de sodio acuoso y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se añadió cloruro de hidrógeno 4 M en acetato de etilo (1 ml) y se agitó la mezcla durante 5 min. Se evaporó el disolvente a presión reducida para dar el producto objetivo (35 mg).

MS (ESI+, m/e) 510 (M+1)

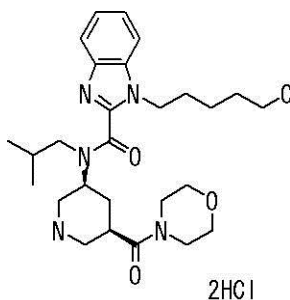
35

Ejemplo de referencia 44: (3S,5R)-3-[[[1-(5-hidroxipentil)-1H-bencimidazol-2-il]carbonil](2-metilpropil)amino]-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



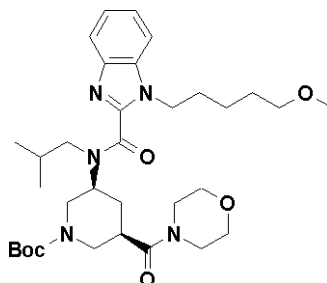
5 A una solución mixta de (3S,5R)-3-[[[1-(5-hidroxipentil)-1H-bencimidazol-2-il]carbonil](2-metilpropil)amino]-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (308 mg), pentano-1,5-diol (1,25 g) y trifenilfosfina (472 mg) en tolueno (10 ml)-THF (10 ml), se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (910  $\mu$ l) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 15 h. Se diluyó la mezcla de reacción con bicarbonato de sodio acuoso y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida. Se sometió el residuo a cromatografía en columna de gel de sílice y una fracción eluida con acetato de etilo se concentró a presión reducida para dar el producto objetivo (250 mg). MS (ESI+, m/e) 600 (M+1)

Ejemplo 56: Dihidrocloruro de 1-(5-hidroxipentil)-N-(2-metilpropil)-N-[(3S,5R)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-il]-1H-bencimidazol-2-carboxamida



15 Se disolvió (3S,5R)-3-[[[1-(5-hidroxipentil)-1H-bencimidazol-2-il]carbonil](2-metilpropil)amino]-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg) en cloruro de hidrógeno al 10 - 20 %-metanol (5 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 15 h. Se concentró la mezcla de reacción y se sometió el residuo a HPLC preparativa en fase inversa y la fracción eluida se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con bicarbonato de sodio acuoso y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se añadió cloruro de hidrógeno al 10 - 20 % en metanol (3 ml) y se agitó la mezcla durante 5 min. Se evaporó el disolvente a presión reducida para dar el producto objetivo (34 mg). MS (ESI+, m/e) 500 (M+1)

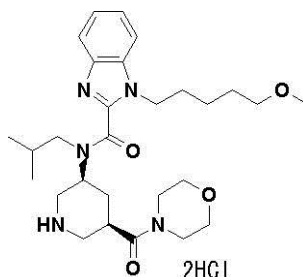
Ejemplo de referencia 45: (3S,5R)-3-[[[1-(5-metoxipentil)-1H-bencimidazol-2-il]carbonil](2-metilpropil)amino]-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



25 A una solución de (3S,5R)-3-[[[1-(5-hidroxipentil)-1H-bencimidazol-2-il]carbonil](2-metilpropil)amino]-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (150 mg) y trietilamina (70  $\mu$ l) en tetrahidrofurano (5 ml) se añadió cloruro de metanosulfonilo (725  $\mu$ l) a 0 °C y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió bicarbonato de sodio acuoso a la mezcla de reacción y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Se disolvió el residuo en metanol (5 ml), se añadió solución de metóxido de sodio al 28 % en metanol (482 mg) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla a 60 °C durante 3 días. Se diluyó la mezcla de reacción con bicarbonato

de sodio acuoso y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida. Se sometió el residuo a cromatografía en columna de gel de sílice y una fracción eluida con acetato de etilo se concentró a presión reducida para dar el producto objetivo (123 mg). MS (ESI+, m/e) 614 (M+1)

- 5 Ejemplo 57: Dihidrocloruro de 1-(5-metoxipentil)-N-(2-metilpropil)-N-[(3S,5R)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-il]-1H-bencimidazol-2-carboxamida

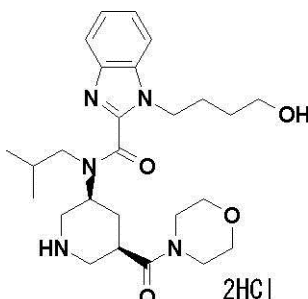


- 10 Se disolvió (3S,5R)-3-[[[1-(5-metoxipentil)-1H-bencimidazol-2-il]carbonil](2-metilpropil)amino]-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (123 mg) en cloruro de hidrógeno 4 M en acetato de etilo (5 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 h. Se concentró la mezcla de reacción y se sometió el residuo a HPLC preparativa en fase inversa y la fracción eluida se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con bicarbonato de sodio acuoso y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se añadió cloruro de hidrógeno 4 M en acetato de etilo (1 ml) y se agitó la mezcla durante 5 min. Se evaporó el disolvente a presión reducida para dar el producto objetivo (76 mg).

- 15 MS (ESI+, m/e) 514 (M+1)

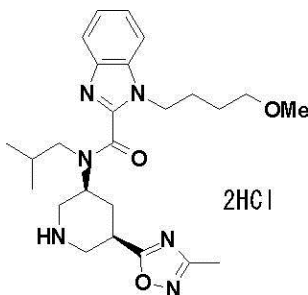
De la misma manera que en el Ejemplo 56, se obtuvo el siguiente compuesto (Ejemplo 58).

- Ejemplo 58: Dihidrocloruro de 1-(4-hidroxibutil)-N-(2-metilpropil)-N-[(3S,5R)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-il]-1H-bencimidazol-2-carboxamida



- 20 MS (ESI+, m/e) 486 (M+1)

- Ejemplo 59: Dihidrocloruro de 1-(4-metoxibutil)-N-[(3S,5R)-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-3-il]-N-(2-metilpropil)-1H-bencimidazol-2-carboxamida



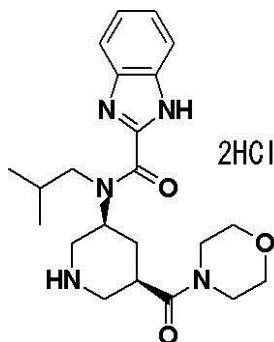
- 25 Se disolvieron ácido (3R,5S)-1-(terc-butoxicarbonil)-5-[[[1-(4-metoxibutil)-1H-bencimidazol-2-il]carbonil](2-metilpropil)amino]piperidin-3-carboxílico (265 mg), N-hidroxiacetamida (56 mg), 1H-benzotriazol-1-ol (95 mg) y N,N-diisopropiletilamina (259 µl) en DMF (10 ml), se añadió WSC·HCl (144 mg) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 15 h. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida. Se disolvió el residuo en tolueno (15 ml) y se calentó la mezcla a reflujo durante 15 h.

Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se sometió el residuo a cromatografía en columna de gel de sílice y una fracción eluida con acetato de etilo–hexano (1:1) se concentró a presión reducida para dar (3S,5R)–3–[[[1–(4–metoxibutil)–1H–bencimidazol–2–il]carbonil}(2–metilpropil)amino]–5–(3–metil–1,2,4–oxadiazol–5–il)piperidin–1–carboxilato de terc–butilo (324 mg). El (3S,5R)–3–[[[1–(4–metoxibutil)–1H–bencimidazol–2–il]carbonil}(2–metilpropil)amino]–5–(3–metil–1,2,4–oxadiazol–5–il)piperidin–1–carboxilato de terc–butilo obtenido se disolvió en cloruro de hidrógeno 4 M en acetato de etilo (5 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 h. Se concentró la mezcla de reacción y se diluyó el residuo con bicarbonato de sodio acuoso y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó el extracto con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida. Se sometió el residuo a cromatografía en columna de gel de sílice básica y una fracción eluida con acetato de etilo se concentró a presión reducida. Se disolvió el residuo en metanol (3 ml), Se añadió cloruro de hidrógeno 4 M en acetato de etilo (1 ml) y se agitó la mezcla durante 5 min. Se evaporó el disolvente a presión reducida para dar el producto objetivo (74 mg).

MS (ESI+, m/e) 469 (M+1)

De la misma manera que en el Ejemplo de referencia 18, se obtuvo el siguiente compuesto (Ejemplo 60).

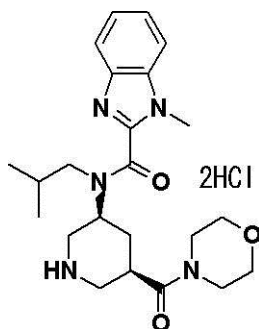
15 Ejemplo 60: Dihidrocloruro de N–(2–metilpropil)–N–[(3S,5R)–5–(morfolin–4–ilcarbonil)piperidin–3–il]–1H–bencimidazol–2–carboxamida



MS (ESI+, m/e) 414 (M+1)

De la misma manera que en el Ejemplo de referencia 18, se obtuvo el siguiente compuesto (Ejemplo 61).

20 Ejemplo 61: Dihidrocloruro de 1–metil–N–(2–metilpropil)–N–[(3S,5R)–5–(morfolin–4–ilcarbonil)piperidin–3–il]–1H–bencimidazol–2–carboxamida

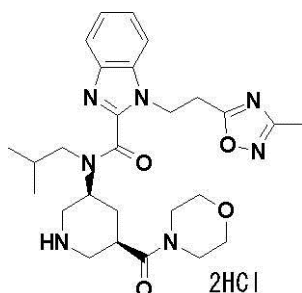


MS (ESI+, m/e) 428 (M+1)

De la misma manera que en el Ejemplo de referencia 18, se obtuvo el siguiente compuesto (Ejemplo 62).

25

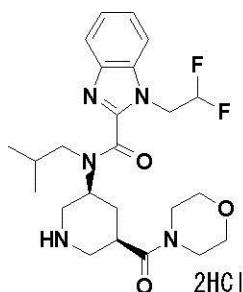
Ejemplo 62: Dihidrocloruro de 1-[2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]-N-(2-metilpropil)-N-[(3S,5R)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-il]-1H-bencimidazol-2-carboxamida



MS (ESI+, m/e) 524 (M+1)

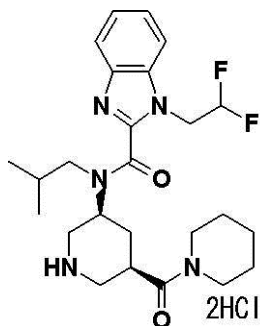
- 5 De la misma manera que en el Ejemplo de referencia 18, se obtuvieron los siguientes compuestos (Ejemplos 63-64).

Ejemplo 63: Dihidrocloruro de 1-(2,2-difluoroetil)-N-(2-metilpropil)-N-[(3S,5R)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-il]-1H-bencimidazol-2-carboxamida



MS (ESI+, m/e) 478 (M+1)

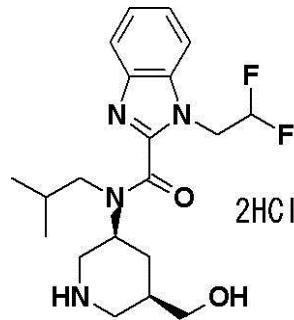
- 10 Ejemplo 64: Dihidrocloruro de 1-(2,2-difluoroetil)-N-(2-metilpropil)-N-[(3S,5R)-5-(piperidin-1-ilcarbonil)piperidin-3-il]-1H-bencimidazol-2-carboxamida



MS (ESI+, m/e) 476 (M+1)

De la misma manera que en el Ejemplo de referencia 21, se obtuvo el siguiente compuesto (Ejemplo 65).

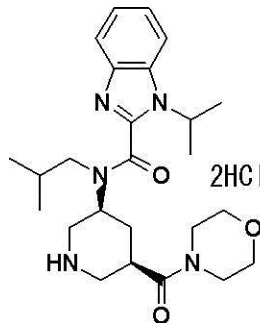
Ejemplo 65: Dihidrocloruro de 1-(2,2-difluoroetil)-N-[(3S,5R)-5-(hidroximetil)piperidin-3-il]-N-(2-metilpropil)-1H-benzimidazol-2-carboxamida



MS (ESI+, m/e) 395 (M+1)

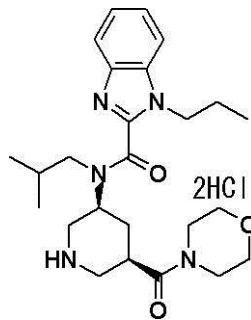
5 De la misma manera que en el Ejemplo de referencia 18, se obtuvieron los siguientes compuestos (Ejemplos 66-68).

Ejemplo 66: Dihidrocloruro de 1-(1-metiletil)-N-(2-metilpropil)-N-[(3S,5R)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-il]-1H-benzimidazol-2-carboxamida



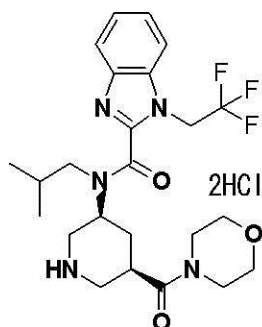
MS (ESI+, m/e) 456 (M+1)

10 Ejemplo 67: Dihidrocloruro de N-(2-metilpropil)-N-[(3S,5R)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-il]-1-propil-1H-benzimidazol-2-carboxamida



MS (ESI+, m/e) 456 (M+1)

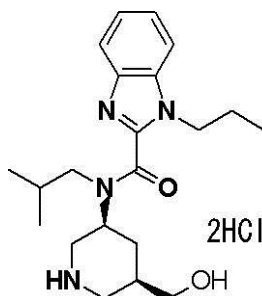
Ejemplo 68: Dihidrocloruro de N-(2-metilpropil)-N-[(3S,5R)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-il]-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-bencimidazol-2-carboxamida



MS (ESI+, m/e) 496 (M+1)

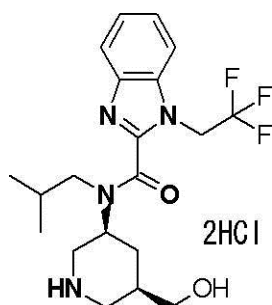
5 De la misma manera que en el Ejemplo de referencia 21, se obtuvieron los siguientes compuestos (Ejemplos 69-70).

Ejemplo 69: Dihidrocloruro de N-[(3S,5R)-5-(hidroximetil)piperidin-3-il]-N-(2-metilpropil)-1-propil-1H-bencimidazol-2-carboxamida



MS (ESI+, m/e) 373 (M+1)

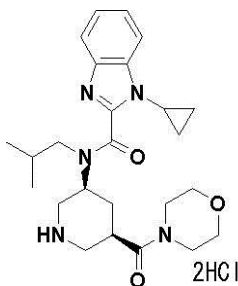
10 Ejemplo 70: Dihidrocloruro de N-[(3S,5R)-5-(hidroximetil)piperidin-3-il]-N-(2-metilpropil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-bencimidazol-2-carboxamida



MS (ESI+, m/e) 413 (M+1)

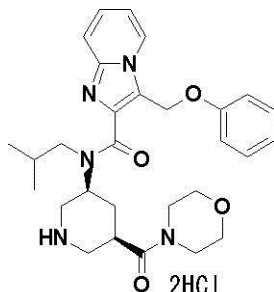
De la misma manera que en el Ejemplo de referencia 18, se obtuvo el siguiente compuesto (Ejemplo 71).

15 Ejemplo 71: Dihidrocloruro de 1-ciclopropil-N-(2-metilpropil)-N-[(3S,5R)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-il]-1H-bencimidazol-2-carboxamida



MS (ESI+, m/e) 454 (M+1)

Ejemplo de referencia 46: Dihidrocloruro de N-(2-metilpropil)-N-[(3S,5R)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-il]-3-(fenoximetil)imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida

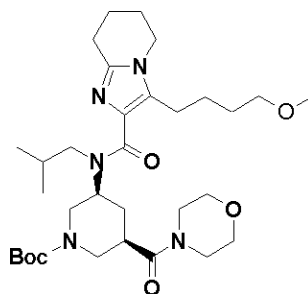


- 5 Se disolvió (3S,5R)-3-[(2-metilpropil){3-(fenoximetil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]carbonil}amino]-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (290 mg) en cloruro de hidrógeno 4 M en acetato de etilo (5 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 h. Se concentró la mezcla de reacción para dar el producto objetivo (278 mg).

10  $^1\text{H-RMN}$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  0,63–0,97 (6H, m), 1,74–2,45 (3H, m), 2,81–4,66 (17H, m), 5,51–5,61 (2H, m), 6,95–7,11 (3H, m), 7,19–7,38 (3H, m), 7,56–7,81 (2H, m), 8,57–8,69 (1H, m), 9,07–9,69 (2H, m).

MS (ESI+, m/e) 520 (M+1)

Ejemplo de referencia 47: (3S,5R)-3-[[3-(4-metoxibutil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il]carbonil](2-metilpropil)amino]-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

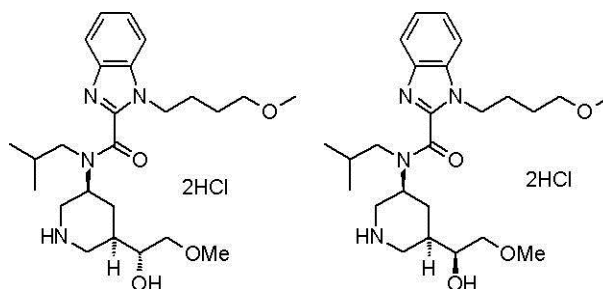


- 15 Se disolvió 3-(4-metoxibutil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo (56 mg) en etanol (5 ml), se añadió hidróxido de litio monohidratado (42 mg) y se agitó la mezcla a 50 °C durante 6 h. Se añadió solución acuosa 8 N de hidróxido de sodio (0,1 ml) a la mezcla de reacción y se agitó la mezcla a 60 °C durante 15 h y se concentró a presión reducida. Se disolvió el residuo en acetonitrilo (5 ml), se añadieron (3S,5R)-3-[(2-metilpropil)amino]-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (74 mg), N,N-diisopropiletilamina (172  $\mu\text{l}$ ) y hexafluorofosfato de cloro-N,N,N',N'-tetrametilformamidinio (112 mg) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 5 h. Se concentró la mezcla de reacción y se diluyó el residuo con bicarbonato de sodio acuoso y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó el extracto con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida. Se sometió el residuo a cromatografía en columna de gel de sílice básica y una fracción eluida con acetato de etilo se concentró a presión reducida para dar el producto objetivo (26 mg).
- 20
- 25

MS (ESI+, m/e) 604 (M+1)



Ejemplo 72: Dihidrocloruro de N-((3S,5R)-5-((1R)-1-hidroxi-2-metoxietil)piperidin-3-il)-1-(4-metoxibutil)-N-(2-metilpropil)-1H-benzimidazol-2-carboxamida (Ejemplo 72-1) y dihidrocloruro de N-((3S,5R)-5-((1S)-1-hidroxi-2-metoxietil)piperidin-3-il)-1-(4-metoxibutil)-N-(2-metilpropil)-1H-benzimidazol-2-carboxamida (Ejemplo 72-2)



- 5 Se disolvieron (3R,5S)-3-(1-hidroxi-2-metoxietil)-5-[[1-(4-metoxibutil)-1H-benzimidazol-2-il]carbonil}(2-metilpropil)amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (7,3 g) y acetato de vinilo (146 ml) en isopropanol (292 ml), se añadió lipasa (Toyobo, LIP-301, 20 g) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 24 h. La terminación de la reacción se confirmó por HPLC y se filtró la mezcla de reacción. El filtrado se concentró a presión reducida y se sometió el residuo a cromatografía en columna de gel de sílice y una fracción eluida con acetato de etilo-hexano (1:9 – 1:0) se concentró a presión reducida para dar un primer componente de elución (3,76 g) y un segundo componente de elución (3,15 g). Se confirmó que el primer componente de elución era un compuesto del Ejemplo 33-1 en donde el grupo hidroxilo se acetiló y el segundo componente de elución (99,9 %) era el mismo que el compuesto del Ejemplo 33-2.

15 El primer componente de elución obtenido (100 mg) se disolvió en metanol (1 ml), se añadió solución acuosa 1 M de hidróxido de sodio (1 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió ácido clorhídrico 1 M (1 ml) a la mezcla de reacción para neutralización y se evaporó el metanol a presión reducida. Se diluyó el concentrado con agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se disolvió el residuo en etanol (1 ml), se añadió ácido clorhídrico 12 M (0,50 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, se disolvió el residuo en etanol y se evaporó el etanol a presión reducida. Esta operación se repitió dos veces para dar el producto objetivo (52 mg) del compuesto del Ejemplo 72-1.

Ejemplo 72-1 datos del espectro

25  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,71 (2 H, dd), 0,95 (4 H, dd), 1,38 – 1,63 (2 H, m), 1,66 – 1,86 (3 H, m), 1,86 – 2,04 (1 H, m), 2,12 (2 H, dd), 2,59 – 2,91 (1 H, m), 3,02 (1 H, d), 3,09 – 3,22 (4 H, m), 3,24 – 3,39 (9 H, m), 3,50 (2 H, br s), 3,62 (1 H, br s), 4,15 (2 H, br s), 4,21 – 4,39 (2 H, m), 7,15 – 7,53 (2 H, m), 7,55 – 7,87 (2 H, m), 8,33 – 9,18 (1 H, m), 9,43 (1 H, br s)

MS (ESI+, m/e) 461 (M+1)

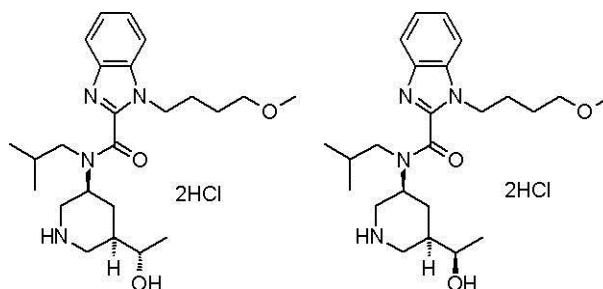
30 El segundo componente de elución obtenido (447 mg) se disolvió en etanol (1 ml), se añadió ácido clorhídrico 12 M (0,70 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, se disolvió el residuo en etanol y se evaporó el etanol a presión reducida. Esta operación se repitió dos veces para dar el producto objetivo (365 mg) del compuesto del Ejemplo 72-2.

Ejemplo 72-2 datos del espectro

35  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,71 (2 H, dd), 0,81 – 1,12 (4 H, m), 1,31 – 1,61 (2 H, m), 1,62 – 1,98 (5 H, m), 1,98 – 2,23 (2 H, m), 2,57 – 2,87 (1 H, m), 3,14 (1 H, d), 3,18 – 3,23 (3 H, m), 3,23 – 3,39 (10 H, m), 3,39 – 3,63 (3 H, m), 4,23 – 4,38 (3 H, m), 7,16 – 7,51 (2 H, m), 7,55 – 7,86 (2 H, m), 8,29 – 9,11 (1 H, m), 9,38 (1 H, br s)

MS (ESI+, m/e) 461 (M+1)

Ejemplo 73. Dihidrocloruro de N-((3S,5R)-5-((1S)-1-hidroxietil)piperidin-5-il)-1-(4-metoxibutil)-N-(2-metilpropil)-1H-bencimidazol-2-carboxamida (Ejemplo 73-1) y dihidrocloruro de N-((3S,5R)-5-((1R)-1-hidroxietil)piperidin-5-il)-1-(4-metoxibutil)-N-(2-metilpropil)-1H-bencimidazol-2-carboxamida (Ejemplo 73-2)



5 Se disolvieron (3R,5S)-3-(1-hidroxietil)-5-[[1-(4-metoxibutil)-1H-bencimidazol-2-il]carbonil](2-metilpropil)amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (39,95 g) y acetato de vinilo (789 ml) en isopropanol (1,6 l), se añadió lipasa (Toyobo, LIP-301, 120 g) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 15 h. La terminación de la reacción se confirmó por HPLC y se filtró la mezcla de reacción. El filtrado se concentró a presión reducida y se sometió el residuo a cromatografía en columna de gel de sílice y una fracción eluida con acetato de etilo-hexano (1:9 - 1:0) se concentró a presión reducida para dar un primer componente de elución (23,3 g) y un segundo componente de elución (18,3 g). Se confirmó que el primer componente de elución era un compuesto del Ejemplo 34-1 en donde se acetiló el grupo hidroxilo y el segundo componente (99,8 %) era el mismo que el compuesto del Ejemplo 34-2.

15 El primer componente de elución obtenido (100 mg) se disolvió en metanol (1 ml), se añadió solución acuosa 1 M de hidróxido de sodio (1 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió ácido clorhídrico 1 M (1 ml) a la mezcla de reacción para neutralización y se evaporó el metanol a presión reducida. Se diluyó el concentrado con agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se disolvió el residuo en etanol (1 ml), se añadió ácido clorhídrico 12 M (0,50 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, se disolvió el residuo en etanol y se evaporó el etanol a presión reducida. Esta operación se repitió dos veces para dar el producto objetivo (75 mg) del compuesto del Ejemplo 73-1.

Ejemplo 73-1 datos del espectro

25  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,72 (3 H, dd), 0,84 - 1,18 (7 H, m), 1,45 - 1,66 (3 H, m), 1,67 - 1,98 (3 H, m), 2,00 - 2,19 (2 H, m), 2,54 - 2,81 (1 H, m), 2,92 - 3,23 (5 H, m), 3,25 - 3,40 (4 H, m), 3,40 - 3,70 (3 H, m), 4,07 - 4,47 (3 H, m), 7,23 - 7,51 (2 H, m), 7,54 - 7,91 (2 H, m), 8,56 - 9,55 (1 H, m), 9,86 (1 H, d)

MS (ESI+, m/e) 431 (M+1)

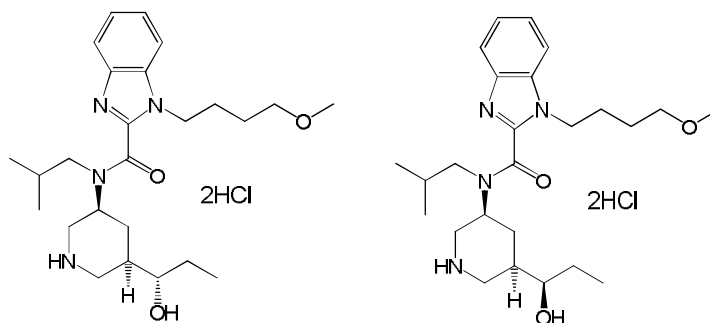
30 El segundo componente de elución obtenido (1,0 g) se disolvió en solución de metanol que contiene cloruro de hidrógeno al 10 % (40 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 15 h. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, se disolvió el residuo en etanol y se evaporó el etanol a presión reducida. Esta operación se repitió dos veces para dar el producto objetivo (0,86 g) del compuesto del Ejemplo 73-2.

Ejemplo 73-2 datos del espectro

35  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,71 (3 H, dd), 0,94 (3 H, d), 1,09 (3 H, dd), 1,27 - 1,64 (3 H, m), 1,70 (1 H, s), 1,74 - 2,00 (4 H, m), 2,00 - 2,29 (1 H, m), 2,54 - 2,76 (1 H, m), 3,11 (1 H, d), 3,20 (4 H, d), 3,24 - 3,62 (7 H, m), 4,32 (3 H, d), 7,16 - 7,54 (2 H, m), 7,72 (2 H, q), 8,27 - 9,22 (1 H, m), 9,36 - 9,56 (1 H, m)

MS (ESI+, m/e) 431 (M+1)

Ejemplo 74: Dihidrocloruro de N-((3S,5R)-5-((1S)-1-hidroxipropil)piperidin-5-il)-1-(4-metoxibutil)-N-(2-metilpropil)-1H-benzimidazol-2-carboxamida (Ejemplo 74-1) y dihidrocloruro de N-((3S,5R)-5-((1R)-1-hidroxipropil)piperidin-5-il)-1-(4-metoxibutil)-N-(2-metilpropil)-1H-benzimidazol-2-carboxamida (Ejemplo 74-2)



5 Se disolvieron (3R,5S)-3-(1-hidroxipropil)-5-[[1-(4-metoxibutil)-1H-benzimidazol-2-il]carbonil](2-metilpropil)amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (16,4 g) y acetato de vinilo (328 ml) en isopropanol (656 ml), se añadió lipasa (Toyobo, LIP-301, 65,6 g) y tamices moleculares 4A (65,6 g) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 77 h. Se añadió lipasa (Toyobo, LIP-301, 8,2 g) a la mezcla de reacción y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 118 h. Se añadió nuevamente lipasa (Toyobo, LIP-301, 16,4 g) a la mezcla de reacción y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 140 h. Se añadió adicionalmente lipasa (Toyobo, LIP-301, 16,4 g) a la mezcla de reacción y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 333 h. La terminación de la reacción se confirmó por HPLC y se filtró la mezcla de reacción. El filtrado se concentró a presión reducida y se sometió el residuo a cromatografía en columna de gel de sílice y una fracción eluida con acetato de etilo-hexano (1:9 - 3:2) se concentró a presión reducida para dar un primer componente de elución (9,5 g) y un segundo componente de elución (8,0 g). Se confirmó que el primer componente de elución era un compuesto del Ejemplo 35-1 en donde se acetiló el grupo hidroxilo y el segundo componente (99,7 %) era el mismo que el compuesto del Ejemplo 35-2.

El primer componente de elución obtenido (100 mg) se disolvió en metanol (1 ml), se añadió solución acuosa 1 M de hidróxido de sodio (1 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió ácido clorhídrico 1 M (1 ml) a la mezcla de reacción para neutralización y se evaporó el metanol a presión reducida. Se diluyó el concentrado con agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se disolvió el residuo en etanol (1 ml), se añadió ácido clorhídrico 12 M (0,50 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, se disolvió el residuo en etanol y se evaporó el etanol a presión reducida. Esta operación se repitió dos veces para dar el producto objetivo (62 mg) del compuesto del Ejemplo 74-1.

Ejemplo 74-1 datos del espectro

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,71 (2 H, dd), 0,79 - 1,11 (7 H, m), 1,32 - 1,58 (4 H, m), 1,60 - 1,68 (1 H, m), 1,70 - 1,85 (3 H, m), 1,87 - 2,20 (2 H, m), 2,59 - 2,87 (1 H, m), 3,00 (1 H, d), 3,08 - 3,23 (4 H, m), 3,23 - 3,41 (6 H, m), 3,49 (1 H, d), 3,89 - 4,23 (2 H, m), 4,23 - 4,55 (2 H, m), 7,16 - 7,52 (2 H, m), 7,55 - 7,86 (2 H, m), 8,24 - 9,18 (1 H, m), 9,21 - 9,57 (1 H, m)

MS (ESI+, m/e) 445 (M+1)

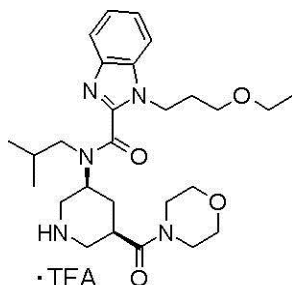
El segundo componente de elución obtenido (0,85 g) se disolvió en etanol (2 ml), se añadió ácido clorhídrico 12 M (1,5 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, se disolvió el residuo en etanol y se evaporó el etanol a presión reducida. Esta operación se repitió dos veces para dar el producto objetivo (0,64 g) del compuesto del Ejemplo 74-2.

Ejemplo 74-2 datos del espectro

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,71 (2 H, dd), 0,78 - 1,01 (7 H, m), 1,26 - 1,66 (4 H, m), 1,66 - 1,86 (4 H, m), 1,93 (1 H, d), 2,02 - 2,23 (1 H, m), 2,53 - 2,84 (1 H, m), 3,03 - 3,24 (5 H, m), 3,31 (5 H, q), 3,37 - 3,56 (2 H, m), 4,16 (2 H, br s), 4,22 - 4,44 (2 H, m), 7,16 - 7,54 (2 H, m), 7,54 - 7,87 (2 H, m), 8,16 - 9,27 (1 H, m), 9,36 - 9,84 (1 H, m)

MS (ESI+, m/e) 445 (M+1)

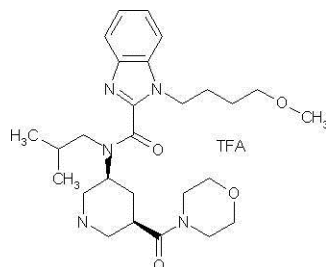
Ejemplo 75: Trifluoroacetato de 1-(3-etoxipropil)-N-(2-metilpropil)-N-[(3S,5R)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-il]-1H-bencimidazol-2-carboxamida



5 Se mezclaron una solución 0,16 M (500  $\mu$ L, 80  $\mu$ mol) de (3S,5R)-3-[(2-metilpropil)amino]-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo en tolueno, una solución 0,32 M (500  $\mu$ L, 160  $\mu$ mol) de trifenilfosfina en tolueno y una solución 0,32 M (500  $\mu$ L, 160  $\mu$ mol) de 3-etoxipropan-1-ol en tolueno, se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (30  $\mu$ L, 160  $\mu$ mol) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla durante 16 h. Se añadió solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (2,0 ml) a la mezcla de reacción y después se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 5 h. Se añadió solución acuosa 4 N de hidróxido de sodio (2,0 ml) y se neutralizó y se extrajo la mezcla. La capa orgánica se separó por Phase Septube de capa superior (fabricado por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). Se evaporó el disolvente a presión reducida y se disolvió el residuo en DMSO-metanol (1:1) (1 ml) y se purificó por HPLC preparativa. Se concentró la fracción objetivo y se diluyó el residuo con solución acuosa de carbonato de calcio y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó el extracto con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida para dar el compuesto del título (38,4 mg).  
10 MS(ESI+):500(M+H)  
15

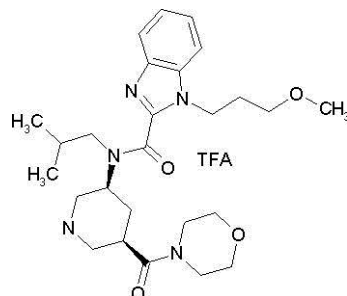
De la misma manera que en el Ejemplo 75, se obtuvieron los siguientes compuestos (Ejemplos 76-90).

Ejemplo 76: Trifluoroacetato de 1-(4-metoxibutil)-N-(2-metilpropil)-N-[(3S,5R)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-il]-1H-bencimidazol-2-carboxamida



20 MS (ESI+, m/e) 500 (M+1)

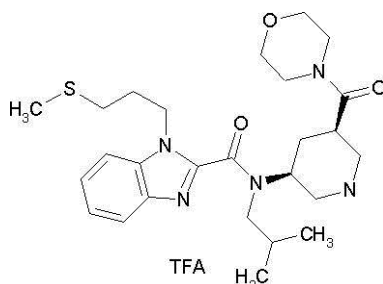
Ejemplo 77: Trifluoroacetato de 1-(3-metoxipropil)-N-(2-metilpropil)-N-[(3S,5R)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-il]-1H-bencimidazol-2-carboxamida



MS (ESI+, m/e) 486 (M+1)

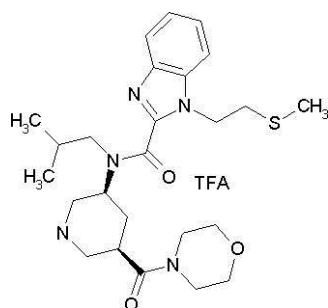
25

Ejemplo 78: Trifluoroacetato de N-(2-metilpropil)-1-[3-(metilsulfanil)propil]-N-[(3S,5R)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-il]-1H-bencimidazol-2-carboxamida



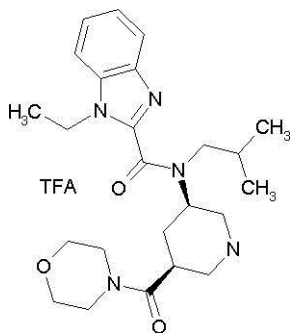
MS (ESI+, m/e) 502 (M+1)

5 Ejemplo 79: Trifluoroacetato de N-(2-metilpropil)-1-[2-(metilsulfanil)etil]-N-[(3S,5R)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-il]-1H-bencimidazol-2-carboxamida



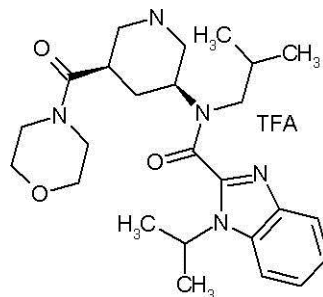
MS (ESI+, m/e) 488 (M+1)

10 Ejemplo 80: Trifluoroacetato de 1-etil-N-(2-metilpropil)-N-[(3R,5S)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-il]-1H-bencimidazol-2-carboxamida



MS (ESI+, m/e) 442 (M+1)

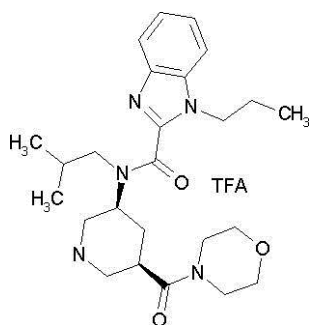
Ejemplo 81: Trifluoroacetato de 1-(1-metiletil)-N-(2-metilpropil)-N-[(3S,5R)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-il]-1H-bencimidazol-2-carboxamida



15

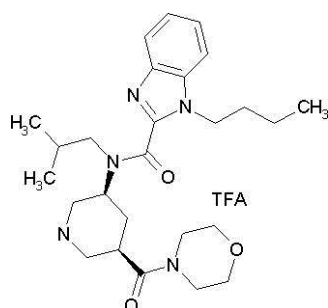
MS (ESI+, m/e) 456 (M+1)

Ejemplo 82: Trifluoroacetato de N-(2-metilpropil)-N-[(3S,5R)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-il]-1H-bencimidazol-2-carboxamida



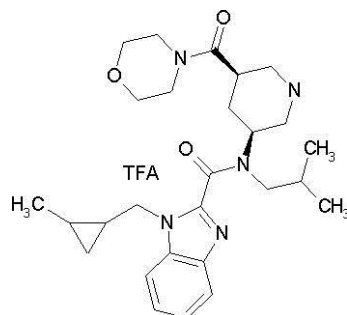
MS (ESI+, m/e) 456 (M+1)

5 Ejemplo 83: Trifluoroacetato de 1-butil-N-(2-metilpropil)-N-[(3S,5R)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-il]-1H-bencimidazol-2-carboxamida



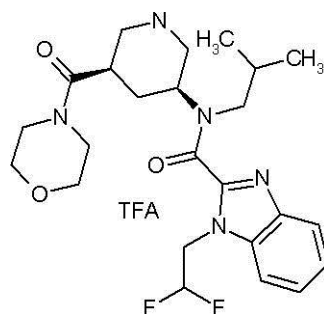
MS (ESI+, m/e) 470 (M+1)

10 Ejemplo 84: Trifluoroacetato de 1-[(2-metilciclopropil)metil]-N-(2-metilpropil)-N-[(3S,5R)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-il]-1H-bencimidazol-2-carboxamida



MS (ESI+, m/e) 482 (M+1)

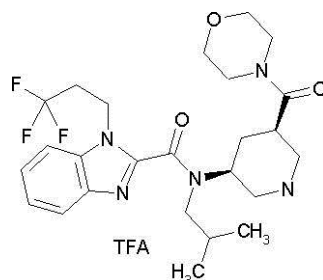
Ejemplo 85: Trifluoroacetato de 1-(2,2-difluoroetil)-N-(2-metilpropil)-N-[(3S,5R)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-il]-1H-bencimidazol-2-carboxamida



15

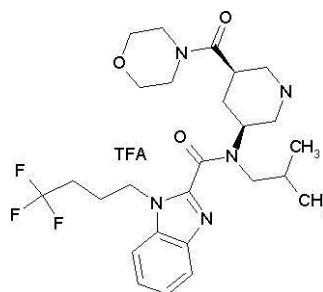
MS (ESI+, m/e) 478 (M+1)

Ejemplo 86: Trifluoroacetato de N-(2-metilpropil)-N-[(3S,5R)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-il]-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-bencimidazol-2-carboxamida



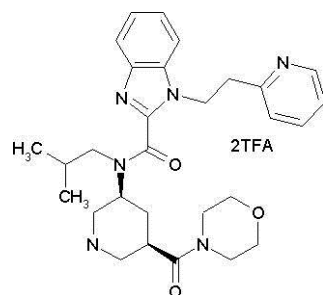
MS (ESI+, m/e) 510 (M+1)

5 Ejemplo 87: Trifluoroacetato de N-(2-metilpropil)-N-[(3S,5R)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-il]-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-bencimidazol-2-carboxamida



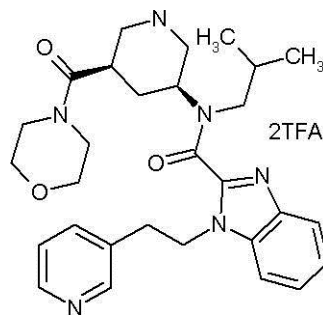
MS (ESI+, m/e) 524 (M+1)

10 Ejemplo 88: Ditrifluoroacetato de N-(2-metilpropil)-N-[(3S,5R)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-il]-1-(2-(piridin-2-il)etil)-1H-bencimidazol-2-carboxamida



MS (ESI+, m/e) 519 (M+1)

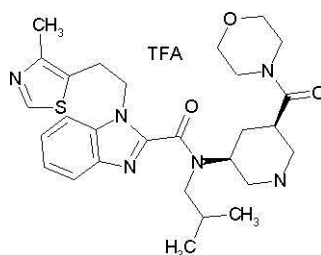
Ejemplo 89: Ditrifluoroacetato de N-(2-metilpropil)-N-[(3S,5R)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-il]-1-(2-(piridin-3-il)etil)-1H-bencimidazol-2-carboxamida



15

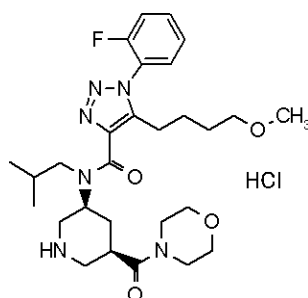
MS (ESI+, m/e) 519 (M+1)

Ejemplo 90: Trifluoroacetato de N-(2-metilpropil)-1-[2-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)etil]-N-[(3S,5R)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-il]-1H-benzimidazol-2-carboxamida



MS (ESI+, m/e) 539 (M+1)

5 Ejemplo de referencia 48: Hidrocloruro de 1-(2-fluorofenil)-5-(4-metoxibutil)-N-(2-metilpropil)-N-[(3S,5R)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-il]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

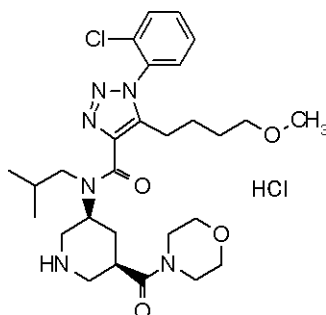


10 Se disolvió (3S,5R)-3-[[1-(2-fluorofenil)-5-(4-metoxibutil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]carbonil](2-metilpropil)amino]-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (85 mg) en acetato de etilo (0,5 ml), se añadió solución de cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (0,5 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se secó el residuo a presión reducida para dar el producto objetivo (70 mg).

MS (ESI+, m/e) 545 (M+1)

15  $^1\text{H-RMN}$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  0,78–0,85 (3H, m), 0,90–0,95 (3H, m), 1,36 (4H, br s), 1,99–2,46 (3H, m), 2,71 (2H, br s), 2,95 (1H,t), 3,09–3,13 (5H, m), 3,23–3,33 (6H, m), 3,51–3,65 (8H, m), 4,20–4,63 (1H, m), 7,51 (1H, t), 7,63 (1H, t), 7,73–7,87 (2H, m), 9,62 (2H, br s).

Ejemplo de referencia 49: Hidrocloruro de 1-(2-clorofenil)-5-(4-metoxibutil)-N-(2-metilpropil)-N-[(3S,5R)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-il]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida



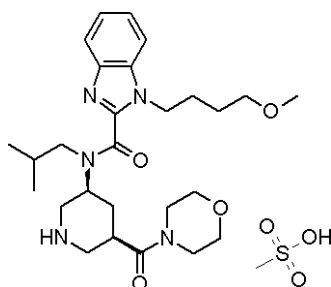
20 Se disolvió (3S,5R)-3-[[1-(2-clorofenil)-5-(4-metoxibutil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]carbonil](2-metilpropil)amino]-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (280 mg) en acetato de etilo (0,5 ml), se añadió solución de cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (0,5 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se secó el residuo a presión reducida para dar el producto objetivo (245 mg).

25 MS (ESI+, m/e) 562 (M+1)

$^1\text{H-RMN}$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  0,82–0,85 (3H, m), 0,90–0,97 (3H, m), 1,41 (4H, br s), 1,98–2,17 (3H, m), 2,68 (2H, br s), 2,95–3,07 (1H,m), 3,13 (3H, s), 3,16 (2H, t), 3,27–3,43 (6H, m), 3,55–3,64 (8H, m), 4,28–4,71 (1H, m), 7,69 (1H, t), 7,75–7,82 (2H, m), 7,87 (1H, d), 9,67 (2H, br s).



Ejemplo 91: Metanosulfonato de 1-(4-metoxibutil)-N-(2-metilpropil)-N-[(3S,5R)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-il]-1H-bencimidazol-2-carboxamida



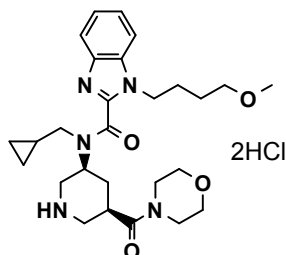
5 Se disolvió 1-(4-metoxibutil)-N-(2-metilpropil)-N-[(3S,5R)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-il]-1H-bencimidazol-2-carboxamida (208 mg) en acetato de etilo (2 ml), se añadió una solución de ácido metanosulfónico (40  $\mu$ l) en acetato de etilo (1 ml) a 75 °C, se añadió hexano (1 ml) y se calentó la mezcla a reflujo y se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche. Los cristales precipitados se recogieron por filtración y se secaron a 70 °C durante 3 h para dar el producto objetivo (158 mg).

MS (ESI+, m/e) 500 (M+1)

10 Punto de fusión: 144,4 °C

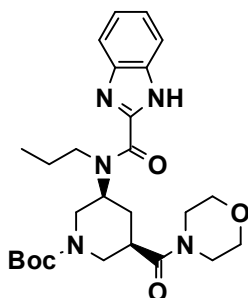
De la misma manera que en el Ejemplo de referencia 18, se obtuvo el compuesto del Ejemplo de referencia 50.

Ejemplo de referencia 50: Dihidrocloreto de N-(ciclopropilmetil)-1-(4-metoxibutil)-N-[(3S,5R)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-il]-1H-bencimidazol-2-carboxamida



15 MS (ESI+, m/e) 498 (M+1)

Ejemplo de referencia 51: (3S,5R)-3-[(1H-bencimidazol-2-ilcarbonil)(propil)amino]-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

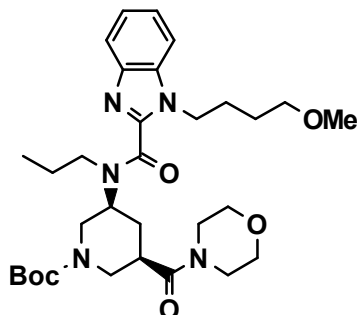


20 Se disolvieron 2-(triclorometil)-1H-bencimidazol (1,09 g) y (3R,5S)-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-5-(propilamino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,49 g) en THF (120 ml), se añadieron hidrogenocarbonato de sodio (3,52 g) y agua (60 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. Se diluyó la mezcla de reacción con bicarbonato de sodio acuoso y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó el extracto con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida. Se sometió el residuo a cromatografía en columna de gel de sílice básica y una fracción eluida con acetato de etilo-hexano (2:8 -  
25 10:0) se concentró a presión reducida para dar el producto objetivo (1,97 g).

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,88–1,06 (3H, m), 1,30–1,54 (9H, m), 1,59–1,91 (3H, m), 1,92–2,48 (2H, m), 2,68–3,21 (3H, m), 3,26–4,00 (9H, m), 4,01–4,56 (3H, m), 7,28–7,45 (2H, m), 7,47–7,61 (1H, m), 7,60–7,89 (1H, m), 10,43–11,17 (1H, m).

MS (ESI+, m/e) 500 (M+1)

Ejemplo de referencia 52: (3S,5R)-3-[[[1-(4-metoxibutil)-1H-benzimidazol-2-il]carbonil](propil)amino]-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

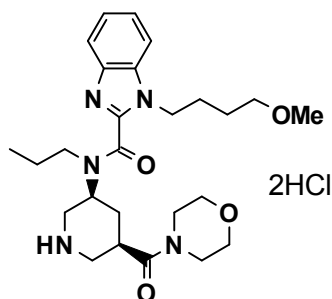


- 5 Se disolvieron (3S,5R)-3-[[[1-(4-metoxibutil)-1H-benzimidazol-2-il]carbonil](propil)amino]-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,97 g) y metanosulfonato de 4-metoxibutilo (754 mg) en DMA (50 ml), se añadió carbonato de cesio (1,93 g) y se agitó la mezcla a 60 °C durante 15 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida. Se sometió el residuo a cromatografía en columna de gel de sílice básica y una fracción eluida con acetato de etilo-hexano (0:10 – 5:5) se concentró a presión reducida para dar el producto objetivo (2,19 g).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 0,64–1,08 (3H, m), 1,29–1,53 (9H, m), 1,54–1,72 (3H, m), 1,75–2,40 (5H, m), 2,49–3,21 (5H, m), 3,22–3,90 (14H, m), 4,00–4,52 (4H, m), 7,27–7,40 (2H, m), 7,45 (1H, t), 7,54–7,84 (1H, m).

MS (ESI+, m/e) 586 (M+1)

- 15 Ejemplo 92: Dihidrocloruro de 1-(4-metoxibutil)-N-[(3S,5R)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-il]-N-propil-1H-benzimidazol-2-carboxamida

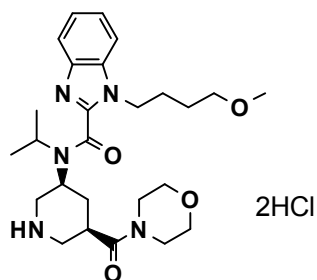


- 20 Se disolvió (3S,5R)-3-[[[1-(4-metoxibutil)-1H-benzimidazol-2-il]carbonil](propil)amino]-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,19 g) en cloruro de hidrógeno 4 M-acetato de etilo (20 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. Se concentró la mezcla de reacción para dar el producto objetivo (2,09 g).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,59–1,00 (3H, m), 1,38–1,88 (6H, m), 1,92–2,11 (2H, m), 2,16–2,36 (1H, m), 2,85–3,88 (20H, m), 4,22–4,57 (3H, m), 7,24–7,44 (2H, m), 7,59–7,82 (2H, m), 8,46–9,94 (2H, m).

De la misma manera que en el Ejemplo 57, se obtuvo el compuesto del Ejemplo 93.

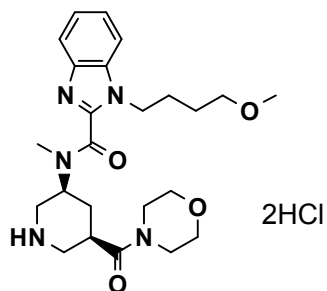
Ejemplo 93: Dihidrocloruro de 1-(4-metoxibutil)-N-(1-metiletil)-N-[(3S,5R)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-il]-1H-bencimidazol-2-carboxamida



MS (ESI+, m/e) 486 (M+1)

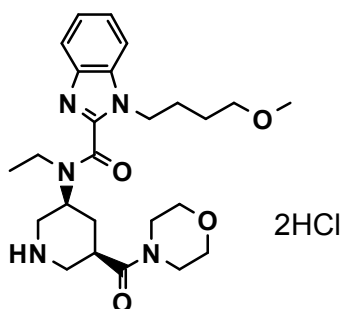
- 5 De la misma manera que en el Ejemplo de referencia 18, se obtuvieron los compuestos del Ejemplo 94 y del Ejemplo 95.

Ejemplo 94: Dihidrocloruro de 1-(4-metoxibutil)-N-metil-N-[(3S,5R)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-il]-1H-bencimidazol-2-carboxamida



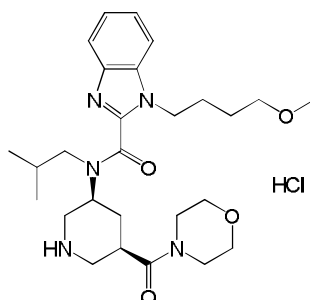
10 MS (ESI+, m/e) 458 (M+1)

Ejemplo 95: Dihidrocloruro de N-etil-1-(4-metoxibutil)-N-[(3S,5R)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-il]-1H-bencimidazol-2-carboxamida



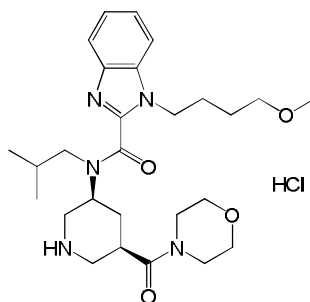
MS (ESI+, m/e) 472 (M+1)

Ejemplo 96: Hidrocloruro de 1-(4-metoxibutil)-N-(2-metilpropil)-N-[(3S,5R)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-il]-1H-benzimidazol-2-carboxamida



5 Se disolvió 1-(4-metoxibutil)-N-(2-metilpropil)-N-[(3S,5R)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-il]-1H-benzimidazol-2-carboxamida (24,4 g) en acetato de etilo (225 ml) y se calentó la mezcla a 45 – 55 °C. Se añadió cloruro de hidrógeno 4 M en acetato de etilo (12,8 ml) gota a gota y el precipitado se disolvió a la misma temperatura. Después de confirmar la disolución, se añadió gota a gota heptano (75 ml) y se enfrió la mezcla a 25 – 35 °C. Se añadió el cristal semilla (45 mg) y se agitó la mezcla durante 30 min. Se calentó la mezcla a 50 – 55 °C y se añadió heptano (150 ml) gota a gota. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h, se enfrió gradualmente a 0 – 5 °C y se agitó a la misma temperatura durante 1 h. Los cristales precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con acetato de etilo-heptano (90 ml) y se secaron a presión reducida a 40 – 50 °C para dar el producto objetivo (15,3 g).

Ejemplo 97: Hidrocloruro de 1-(4-metoxibutil)-N-(2-metilpropil)-N-[(3S,5R)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-il]-1H-benzimidazol-2-carboxamida



15 Se suspendió hidrocloruro de 1-(4-metoxibutil)-N-(2-metilpropil)-N-[(3S,5R)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-il]-1H-benzimidazol-2-carboxamida (3,0 g) en 2-propanol-acetato de etilo (25,5 ml) y se disolvió por calentamiento a 40 – 50 °C. Se añadió heptano (10,5 ml) gota a gota a la misma temperatura y se enfrió la mezcla a 30 – 40 °C y se añadió el cristal semilla (3,0 mg). Se añadió heptano (7 ml) gota a gota a la misma temperatura y se calentó la mezcla a 45 – 50 °C. Se añadió gota a gota 2-propanol-acetato de etilo-heptano (12 ml), después se añadió heptano (9 ml) gota a gota y se calentó la mezcla a 50 – 60 °C y se agitó durante 1 h. Se enfrió la mezcla a 5 °C o menos y se agitó a la misma temperatura durante 1 h. Los cristales se recogieron por filtración, se lavaron con acetato de etilo-heptano (15 ml), se enfriaron a 5 °C o menos y se secaron a presión reducida a 40 – 50 °C para dar el producto objetivo (2,6 g). MS (ESI+, m/e) 500 (M+1). Punto de fusión: 158 °C

25 Preparación del Ejemplo de referencia 1

(1) Compuesto del Ejemplo de referencia 10	10,0 g
(2) Lactosa	70,0 g
(3) Almidón de maíz	50,0 g
(4) Almidón soluble	7,0 g
30 (5) Estearato de magnesio	3,0 g

35 Se granulan 10,0 g del compuesto del Ejemplo de referencia 10 y 3,0 g de estearato de magnesio con 70 ml de una solución acuosa de almidón soluble (7,0 g como almidón soluble), después se seca la mezcla y se mezcla con 70,0 g de lactosa y 50,0 g de almidón de maíz (todos, lactosa, almidón de maíz, almidón soluble y estearato de magnesio son productos de conformidad con la 14.<sup>a</sup> revisión de la Farmacopea Japonesa). La mezcla se comprime para dar comprimidos.

## Ejemplo experimental 1

Se obtuvo renina humana mediante la expresión de pre-prorrenina (1–406) en una célula animal, tratando la prorrenina (24–406) contenida en el sobrenadante del cultivo con tripsina, y tomando el tipo activo (67–406).

## (1) Construcción del vector que expresa la renina

5 Se preparó el ADN del plásmido para expresar renina humana en las células HEK293 de la siguiente manera. Se llevó a cabo una PCR utilizando ADNc renal humano (Clontech Laboratories, Inc., Marathon Ready cDNA) como el molde y utilizando los dos ADN sintéticos (5'–AAGCTTATGGATGGATGGAGA–3'; SEQ ID No.1, y 5'–GGATCCTCAGCGGGCCAAGGC–3'; SEQ ID No.2), y los fragmentos obtenidos se clonaron utilizando un kit de clonación TOPO TA (Invitrogen Corp.). Los fragmentos obtenidos se subclonaron en ADNpc3.1(+) que ha sido escindido por HindIII y BamHI, de este modo se obtiene un ADN del plásmido para la expresión de pre-prorrenina humana (ADNpc3.1(+)/hREN).

## (2) Construcción del vector que expresa angiotensinógeno

15 Se preparó el ADN del plásmido para expresar angiotensinógeno humano en las células HEK293 de la siguiente manera. Se llevó a cabo una PCR utilizando ADNc hepático humano (Clontech Laboratories, Inc., Marathon Ready cDNA) como el molde y utilizando dos ADN sintéticos (5'–AAGCTTATGCGGAAGCGAGCACCCAGTCT–3'; SEQ ID No.3, y 5'–GGATCCTCACTTGTCATCGTCGCTCCTTGTAGTCTGCTGTGCTCAGCGGGTTGGCCACGC–3'; SEQ ID No.4), y los fragmentos obtenidos se clonaron utilizando un kit de clonación TOPO TA (Invitrogen Corp.). Los fragmentos obtenidos se subclonaron en ADNpc3.1(+) que ha sido escindido por HindIII y BamHI, para dar de este modo un ADN del plásmido para la expresión de angiotensinógeno humano que tiene un FLAGtag en el C-terminal (pcDNA3.1(+)/hAngiotensinogen–FLAG). Después, se realizó la PCR utilizando el pcDNA3.1(+)/hAngiotensinogen–FLAG como molde y utilizando dos ADN sintéticos (5'–CCTTAAGCTTCCACCATGCGGAAGCGAGCACCCAGTCT–3'; SEQ ID No.5, y 5'–TTGGATCCTCATGCTGTGCTCAGCGGGTTGGCCACGCGG–3'; SEQ ID No.6), y los fragmentos obtenidos se subclonaron utilizando un kit de clonación TOPO TA (Invitrogen Corp.). Los fragmentos obtenidos se subclonaron en pcADN3.1(+) que ha sido escindido por HindIII y BamHI, para obtener de este modo un ADN del plásmido para la expresión del angiotensinógeno humano (pcDNA3.1(+)/hAngiotensinogen).

## (3) Expresión de pre-prorrenina y purificación de prorrenina (24–406)

30 Se realizó la expresión de preprorrenina humana utilizando FreeStyle 293 Expression System (Invitrogen Corp.). De acuerdo con el manual que acompaña a FreeStyle 293 Expression System, el ADN del plásmido para la expresión de preprorrenina humana (pcDNA3.1(+)/hREN) construido en el (1) antes mencionado se utilizó para realizar la expresión transitoria por las células Freestyle 293–F. Después de la transfección del ADN del plásmido, las células se sometieron a cultivo en agitación en las condiciones de 37 °C, 8 % de CO<sub>2</sub> y 125 rpm durante 3 días. Se centrifugó una alícuota de 600 ml del medio de cultivo a 2000 rpm durante 10 min para recuperar el sobrenadante del cultivo que contiene prorrenina (24–406). El sobrenadante del cultivo se concentró por ultrafiltración utilizando una membrana PM10 (Millipore, Inc.) hasta un volumen de aproximadamente 50 ml, y después se dializó frente a Tris–ácido clorhídrico 20 mM (pH 8,0). El dializado se incorporó a una columna de 6 ml RESOURCE Q (GE Healthcare) equilibrada con Tris ácido–clorhídrico 20 mM (pH 8,0) a un caudal de 3 ml/min para adsorber la prorrenina (24 – 406). Después de lavar la columna con la solución tampón utilizada para equilibrar, se llevó a cabo la elución por medio de un gradiente de concentración lineal de cloruro de sodio de 0 M a 0,4 M. Las fracciones que contienen prorrenina (24–406) se recogieron y se concentraron utilizando Vivaspín 20 (corte de peso molecular 10.000; Vivascience, Inc.) hasta un volumen de aproximadamente 2 ml.

El líquido concentrado se sometió a cromatografía por filtración en gel utilizando HiLoad 16/60 Superdex 200 pg (GE Healthcare) equilibrado con Tris ácido–clorhídrico 20 mM (pH 8,0) que contiene cloruro de sodio 0,15 M, a un caudal de 1,4 ml/min, para obtener de este modo 3,6 mg de prorrenina purificada (24–406).

## 45 (4) Purificación de renina tipo activo (67–406)

A 3,6 mg de prorrenina (24–406) disuelta en 5,2 ml de Tris–ácido clorhídrico 0,1 M (pH 8,0), se añadieron 12 µg de tripsina (Roche Diagnostics Corp.) y se dejó reaccionar la mezcla a 28 °C durante 55 min para realizar la activación de renina. Después de la reacción se añadieron 0,4 ml de inhibidor de tripsina inmovilizado (Pierce Biotechnology, Inc.) para eliminar la tripsina usada en la activación por adsorción. El líquido de reacción que contiene la renina tipo activa se concentró utilizando Vivaspín 20 (corte de peso molecular 10.000, Vivascience, Inc.), y se diluyó con Tris–ácido clorhídrico 20 mM (pH 8,0). El líquido diluido se incorporó a una columna TSKgel DEAE–5PW (7,5 mm I.D. × 75 mm, Tosoh Corp.) equilibrada con 20 mM Tris–ácido clorhídrico (pH 8,0) a un caudal de 1 ml/min para adsorber la renina tipo activo (67–406). La columna se lavó con la solución tampón usada para el equilibrio, y después se realizó la elución por medio de un gradiente de concentración lineal de cloruro de sodio de 0 M a 0,3 M, para obtener de este modo 1,5 mg de un producto purificado de renina tipo activo (67–406).

## (5) Purificación de angiotensinógeno

La expresión de angiotensinógeno humano se realizó utilizando FreeStyle 293 Expression System (Invitrogen Corp.). De acuerdo con el manual que acompaña a FreeStyle 293 Expression System, se utilizó el ADN del plásmido para la expresión del angiotensinógeno humano (pcADN3.1(+)/hAngiotensinogen) construido en el (2) antes mencionado para realizar la expresión transitoria por las células FreeStyle 293-F. Después de la transfección del ADN del plásmido, las células se sometieron a un cultivo en agitación en las condiciones de 37 °C, 8 % de CO<sub>2</sub> y 125 rpm durante 3 días. Se centrifugó una alícuota de 600 ml del medio de cultivo a 2000 rpm durante 10 min para recuperar el sobrenadante del cultivo que contiene angiotensinógeno. Se añadió al sobrenadante del cultivo sulfato de amonio (concentración 30 % saturada), y se agitó a fondo la mezcla y se centrifugó a 8.000 rpm durante 20 min.

El sobrenadante obtenido se añadió a TOYO Pearl butil 650M (2x5 cm, Tosoh Corporation) equilibrado con tris-ácido clorhídrico 50 mM (pH 8,0) que contiene sulfato de amonio saturado al 30 %, a un caudal de 25 ml/min para permitir la adsorción. Después de lavar con tampón de equilibrio, se eluyó el angiotensinógeno por gradiente de concentración lineal desde la solución tampón usada para el equilibrio hasta tris-ácido clorhídrico 20 mM (pH 8,0).

El eluato que contiene angiotensinógeno se aplicó a concentración y dilución repetida utilizando Vivaspin 20 (corte de peso molecular 10.000, Vivascience, Inc.), y se cambió el tampón a tris-ácido clorhídrico 20 mM (pH 8,0). El eluato se incorporó a una columna de 6 ml RESOURCE Q (Amersham Biosciences, Inc.) equilibrada con Tris-ácido clorhídrico 20 mM (pH 8,0) que contiene cloruro de sodio 50 mM a un caudal de 6 ml/min para adsorber el angiotensinógeno. Después de lavar la columna con la solución tampón utilizada en el equilibrio, la elución se realizó por medio de un gradiente de concentración lineal de cloruro de sodio de 50 mM a 400 mM. Las fracciones que contienen angiotensinógeno se recogieron y se concentraron utilizando Vivaspin 20 (corte de peso molecular 10.000, Vivascience, Inc.) hasta un volumen de aproximadamente 2 ml. El líquido concentrado se sometió a cromatografía por filtración en gel utilizando HiLoad 26/60 Superdex 200 pg (GE Healthcare) equilibrado con Tris-ácido clorhídrico 20 mM (pH 8,0) que contiene cloruro de sodio 0,15 M, a un caudal de 2,0 ml/min, para obtener de este modo 7,0 mg de angiotensinógeno.

## (6) Medida del valor de inhibición de la renina

Como sustrato para la medida de la actividad de renina, se utilizó el angiotensinógeno mencionado en el punto (5) anterior. Se añadió 1 µl del compuesto de ensayo (que contiene DMSO al 100 %) a cada pocillo de una placa de 384 pocillos (ABgene). La renina se diluyó con una solución tampón para reacción (fosfato de sodio 20 mM (pH 7,4)) a una concentración 57 pM, y se añadieron 14 µl de dilución a cada pocillo. Se dejó estar la dilución a 37 °C durante 10 min, y después se añadieron 5 µl de una solución 6 µM de sustrato angiotensinógeno a cada pocillo para iniciar la reacción. Se dejó estar la mezcla de reacción a 37 °C durante 30 min, y después se añadieron 20 µl de una solución de terminación de la reacción [Tris-ácido clorhídrico 20 mM (pH 7,4), cloruro de sodio 150 mM, BSA al 0,1 %, Tween 20 al 0,05 % y CGP-29287 1 µM] a cada pocillo para terminar la reacción, de este modo se obtuvo una solución de reacción enzimática. La cantidad de angiotensina I producida por una reacción enzimática se cuantificó por el ensayo de inmunoenzima (EIA) que se describe a continuación.

Se añadió anticuerpo anti-angiotensina I (Peninsula Laboratories Inc.) diluido 5.000 veces con PBS, a cada pocillo de una placa negra de 384 pocillos (Nalge Nunc International Co., Ltd.) en 25 µl, y se dejó estar durante toda la noche a 4 °C para inmovilizar el anticuerpo en la placa. Se separó la solución de anticuerpo, se añadió a cada pocillo solución de PBS (100 µl) que contenía BSA al 1 % y se dejó reposar la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas para el bloqueo. Se eliminó la solución de bloqueo, y se lavó cada pocillo 5 veces con 100 µl de Tween 20 al 0,05 %-PBS. Se añadió a cada pocillo en 10 µl una solución estándar de angiotensina I (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) preparada a concentración de 0,156 – 10 nM con una solución de reacción enzimática o tampón [tris-ácido clorhídrico 20 mM (pH 7,4), cloruro de sodio 150 mM, BSA al 0,1 %, Tween20 al 0,05 %]. Después, se añadió a cada pocillo solución de angiotensina I biotinada (AnaSpec, 15 µl) preparada a concentración 1,6 nM con un tampón [tris-ácido clorhídrico 20 mM (pH 7,4), cloruro de sodio 150 mM, BSA al 0,01 %, Tween20 al 0,05 %], se mezcló con un mezclador de placas y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 1 hora. Se eliminaron las soluciones de cada pocillo, y cada pocillo se lavó 5 veces con 100 µl de Tween20 al 0,05 %-PBS. Se añadió a cada pocillo estreptavidina peroxidasa de rábano (PIERCE Biotechnology inc., 25 µl) diluida a 100 ng/ml con un tampón [tris-ácido clorhídrico 20 mM (pH 7,4), cloruro de sodio 150 mM, BSA al 0,1 %, Tween 20 al 0,05 %] y se dejó reposar la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min. Se eliminaron las soluciones de cada pocillo, y cada pocillo se lavó 5 veces con 100 µl de Tween20 al 0,05 %-PBS. Se añadió sustrato de sensibilidad máxima SuperSignal ELISA femto (PIERCE Biotechnology Inc.) en 25 µl y se midió la intensidad de luminiscencia con EnVision (Perkin Elmer Inc.). Se trazó una curva analítica a partir de la intensidad de luminiscencia de los pocillos que contienen una solución estándar de angiotensina I, y se calculó la cantidad de angiotensina I producida por una reacción enzimática y se utilizó como un índice de la actividad de renina.

Mientras que la tasa de reacción del pocillo donde solo se añadió DMSO al 100 % se tomó como tasa de inhibición del 0 % y la tasa de reacción del pocillo donde no había angiotensina I se tomó como tasa de inhibición del 100 %, se calculó la actividad inhibidora de renina de los pocillos donde se ha añadido el compuesto de ensayo (que contiene DMSO al 100 %).

## (7) Resultados

Los resultados medidos según el método anteriormente mencionado (6) se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1

Actividad inhibidora de la renina humana	
Ejemplo N°.	Actividad inhibidora (%) a 0,1 $\mu$ M
Ejemplo de referencia 11	96
Ejemplo de referencia 12	96
Ejemplo 2	97
Ejemplo de referencia 18	97
Ejemplo 5	98
Ejemplo 13	98
Ejemplo 14	97
Ejemplo 21	97
Ejemplo 22	97
Ejemplo 33-1	96
Ejemplo 33-2	96
Ejemplo 34-1	94
Ejemplo 34-2	96
Ejemplo 35-1	95
Ejemplo 35-2	90
Ejemplo 43	97
Ejemplo de referencia 46	98
Ejemplo de referencia 48	97
Ejemplo de referencia 49	97

- 5 A partir de los resultados de la Tabla 1, es claro que los compuestos (I) y (II) de la presente invención tienen una actividad inhibidora de la renina superior.

## Ejemplo experimental 2

(1) Prueba de actividad inhibidora de renina *ex vivo* utilizando el mono *Macaca fascicularis*

- 10 Se utilizó *Macaca fascicularis* macho. Se recogieron muestras de sangre de la vena femoral en los puntos de tiempo de antes de la administración del fármaco y 4 horas después de la administración del fármaco (se utilizó EDTA-2Na+ a una concentración final de 7,5 mmol/L como anticoagulante). La sangre recogida se centrifugó utilizando una centrífuga refrigerada (centrífuga 5415R: Eppendorf Co., Ltd.) a 4 °C, 10000 rpm durante 10 min, y el plasma obtenido se conservó a -20 °C hasta la medida del parámetro. Se disolvió el fármaco en metilcelulosa al 0,5 % y se administró por vía oral a 1 mg/kg. Se midió la actividad de la renina plasmática (PRA) utilizando un kit de RIA
- 15 (actividad de renina "PRA": SRL Inc.). Se calculó la PRA con la siguiente fórmula.

$$\text{PRA (ng/mL/h)} = \frac{(X_{37^{\circ}\text{C}} - X_{4^{\circ}\text{C}})}{\text{Tiempo de incubación (h)}}$$

$X_{37^{\circ}\text{C}}$ : concentración de angiotensina I para incubación a 37 °C

X<sub>4</sub> °C: concentración de angiotensina I para incubación a 4 °C

Se calculó la PRA en cada punto de tiempo después de la administración del fármaco como porcentaje con respecto al valor antes de la administración y se tomó como % de PRA. Se calculó la actividad inhibidora de renina del grupo de administración del fármaco como tasa inhibidora corrigiendo el % de PRA en cada punto de tiempo después de la administración del fármaco con el % de PRA del grupo del vehículo.

5

## (2) Resultados

Los resultados medidos según el método mencionado anteriormente (1) se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2

Actividad de renina plasmática de <i>Macaca fascicularis</i>	
Ejemplo	Actividad inhibidora de PPA ( %, n=3-7)
Ejemplo 1	93
Ejemplo 2	72
Ejemplo de referencia 17	89
Ejemplo de referencia 19	89
Ejemplo 4	85
Ejemplo 5	79
Ejemplo 12	77
Ejemplo 14	75
Ejemplo 16	70
Ejemplo 21	78
Ejemplo de referencia 31	85
Ejemplo de referencia 32	75
Ejemplo 33-1	77
Ejemplo 33-2	90
Ejemplo 34-1	90
Ejemplo 34-2	54
Ejemplo 35-1	86
Ejemplo 35-2	71
Ejemplo 36	79
Ejemplo de referencia 48	67
Ejemplo de referencia 49	62
Ejemplo de referencia 50	77
Ejemplo 92	84

10 A partir de los resultados de la Tabla 2, es evidente que los compuestos (I) y (II) de la presente invención muestran una actividad inhibidora de renina sostenida y superior en el plasma de *Macaca fascicularis* que recibió la administración del fármaco.



[Texto libre del Listado de secuencias]

[SEQ ID NO: 1] cebador

[SEQ ID NO: 2] cebador

[SEQ ID NO: 3] cebador

5 [SEQ ID NO: 4] cebador

[SEQ ID NO: 5] cebador

[SEQ ID NO: 6] cebador

[SEQ ID NO: 7] secuencia parcial de angiotensinógeno humano

[SEQ ID NO: 8] péptido sustrato de la renina

10 **Aplicabilidad industrial**

El compuesto (I) y el compuesto (II) tienen una actividad inhibidora de renina superior y en consecuencia son útiles como agentes para la profilaxis o tratamiento de la hipertensión, varios daños orgánicos atribuibles a la hipertensión y similares.

Esta solicitud se basa en las solicitudes de patentes números 161049/2008 y 004882/2009 presentadas en Japón.

15 **Listado de secuencias**

<110> Takeda Pharmaceutical Company Limited

<120> Compuesto heterocíclico y su uso

<130> 091401

20

<150> JP2008-161049

<151> 2008-06-19

25 <150> JP2009-004882

<151> 2009-01-13

<160> 8

30

<170> PatentIn versión 3.3

<210> 1

<211> 21

<212> ADN

<213> Artificial

35

<220>

<223> cebador

40 <400> 1  
aagcttatgg atggatggag a

21

<210> 2

<211> 21

<212> ADN

45 <213> Artificial

<220>

<223> cebador

50 <400> 2  
ggatcctcag cgggccaagg c

21

<210> 3

<211> 30

55 <212> ADN

<213> Artificial

<220>  
 <223> cebador

5 <400> 3  
 aagcttatgc ggaagcgagc accccagtct 30

<210> 4  
 <211> 59  
 10 <212> ADN  
 <213> Artificial

<220>  
 <223> cebador

15 <400> 4  
 ggatcctcac ttgtcatcgt cgtccttgta gtctgctgtg ctcagcgggt tggccacgc 59

<210> 5  
 <211> 39  
 20 <212> ADN  
 <213> Artificial

<220>  
 25 <223> cebador

<400> 5  
 ccttaagctt ccaccatgcg gaagcgagca ccccagtct 39

30 <210> 6  
 <211> 39  
 <212> ADN  
 <213> Artificial

35 <220>  
 <223> cebador

<400> 6  
 40 ttggatcctc atgctgtgct cagcgggttg gccacgcgg 39

<210> 7  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 45 <213> Artificial

<220>  
 <223> secuencia parcial de angiotensinógeno humano

50 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (15)..(15)  
 <223> AMIDACIÓN

55 <400> 7  
 Asp Arg Val Tyr Ile His Pro Phe His Leu Val Ile His Asn Glu  
 1 5 10 15

60 <210> 8  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> Artificial

65 <220>

<223> sustrato peptídico para renina

<220>

<221> MISC\_FEATURE

5 <222> (1)..(1)

<223> ácido 6-aminocaproico marcado con FITC

<220>

<221> MOD\_RES

10 <222> (16)..(16)

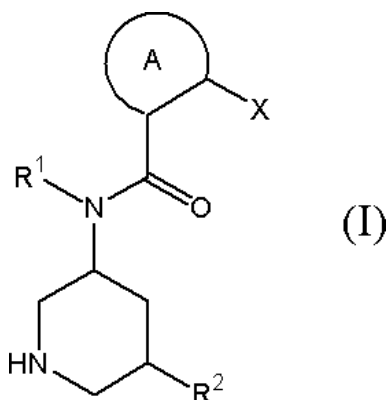
<223> AMIDACIÓN

<400> 8

15 Xaa Asp Arg Val Tyr Ile His Pro Phe His Leu Val Ile His Gln Arg  
1 5 10 15

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula (I):

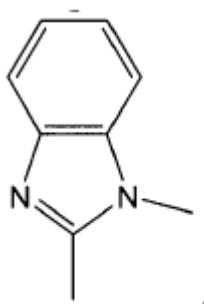


en donde

- 5            R<sup>1</sup>        es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>  
               R<sup>2</sup>        es
- (1)        un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- (a)        un grupo hidroxilo,  
 (b)        un átomo de halógeno,  
 10 (c)        un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>,  
 (d)        un grupo alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo,  
 (e)        un grupo heterocíclico aromático que tiene opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno,  
 (f)        un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, y  
 (g)        un grupo amino cíclico que tiene opcionalmente un grupo oxo,
- 15 (2) un grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> y un grupo oxo,  
 (3)        un grupo carboxilo,  
 (4)        un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo heterocíclico no aromático que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> y un grupo oxo,  
 20 (5)        un grupo alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo, o  
 (6)        un grupo representado por la fórmula: -CO-NR'R''
- en donde R' y R'' son cada uno un átomo de hidrógeno, o
- 25 R' y R'' forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo que contiene nitrógeno que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno,
- X es
- (1)        un átomo de hidrógeno;  
 (2)        un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- (a) un átomo de halógeno,  
 30 (b) un grupo hidroxilo,  
 (c) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> que opcionalmente tiene un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> o un átomo de halógeno,

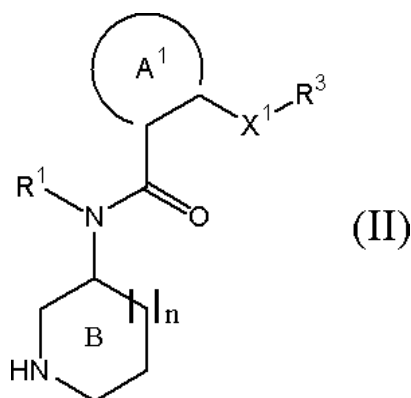
- (d) un grupo alquil C<sub>1-6</sub>-tio,
  - (e) un grupo arilo,
  - (f) un grupo ariloxi que tiene opcionalmente un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> o un átomo de halógeno y
  - (g) un grupo heteroarilo; o
- 5 (3) un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub>; y

el anillo A es un anillo representado por la fórmula



o una de sus sales.

2. Un compuesto representado por la fórmula (II):



10

en donde

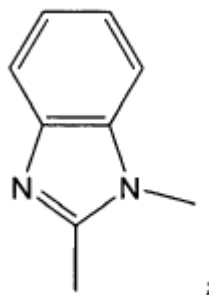
R<sup>1</sup> es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>;

15

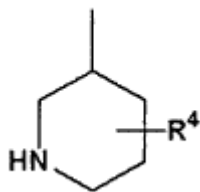
R<sup>3</sup> es un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> o un átomo de halógeno, un grupo alquil C<sub>1-6</sub>-tio, un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub> opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo arilo o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>;

X<sup>1</sup> es un grupo alquilenos C<sub>1-6</sub>;

el anillo A<sup>1</sup> es un anillo representado por la fórmula



el anillo B es un anillo representado por



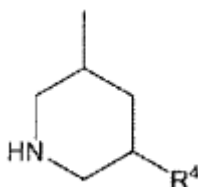
en donde  $R^4$  es

- (1) un átomo de hidrógeno,
- (2) un grupo ciano (nitrilo),
- 5 (3) un grupo alquilo  $C_{1-6}$  que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- (a) un grupo hidroxilo,
- (b) un grupo alcoxi  $C_{1-6}$ ,
- (c) un grupo alquil  $C_{1-6}$ -carbonilo,
- (d) un grupo heterocíclico aromático que tiene opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno,
- 10 (e) un grupo cicloalquilo  $C_{3-10}$ , y
- (f) un grupo amino cíclico que tiene opcionalmente un grupo oxo,
- (4) un grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo  $C_{1-6}$  y un grupo oxo,
- (5) un grupo carboxi,
- 15 (6) un grupo alcoxi  $C_{1-6}$ -carbonilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo heterocíclico no aromático que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo  $C_{1-6}$  y un grupo oxo, o
- (7) un grupo representado por la fórmula:  $-CO-NR'R''$

en donde  $R'$  y  $R''$  son cada uno un átomo de hidrógeno. o

- 20  $R'$  y  $R''$  forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo que contiene nitrógeno que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno, y
- $n$  es 1,
- o una de sus sales.

3. El compuesto de la reivindicación 2, en donde el anillo B es un anillo representado por



25 en donde  $R^4$  es

- (1) un grupo ciano (nitrilo),
- (1) un grupo alquilo  $C_{1-6}$  que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- (a) un grupo hidroxilo,
- 30 (b) un grupo alcoxi  $C_{1-6}$ ,
- (c) un grupo alquil  $C_{1-6}$ -carbonilo,

(d) un grupo heterocíclico aromático que tiene opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno,

(e) un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, y

(f) un grupo amino cíclico que tiene opcionalmente un grupo oxo,

5 (3) un grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> y un grupo oxo,

(4) un grupo carboxi,

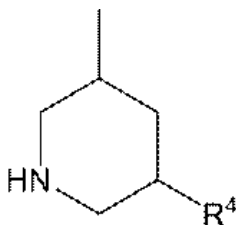
(5) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo heterocíclico no aromático que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> y un grupo oxo, o

10 (6) un grupo representado por la fórmula: -CO-NR'R''

en donde R' y R'' son cada uno un átomo de hidrógeno. o

R' y R'' forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo que contiene nitrógeno que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno.

4. El compuesto de la reivindicación 2, en donde el anillo B es un anillo representado por



15 en donde R<sup>4</sup> es -CO-NR'R'', en donde R' y R'' son cada uno un átomo de hidrógeno o R' y R'' forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo que contiene nitrógeno que opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo o átomos de halógeno.

20 5. El compuesto de la reivindicación 1, que es N-[(3S,5R)-5-carbamoilpiperidin-3-il]-1-(4-metoxibutil)-N-(2-metilpropil)-1H-bencimidazol-2-carboxamida o una de sus sales.

6. El compuesto de la reivindicación 1, que es N-[(3S,5R)-5-[1-hidroxiethyl]piperidin-5-il]-1-(4-metoxibutil)-N-(2-metilpropil)-1H-bencimidazol-2-carboxamida o una de sus sales.

7. El compuesto de la reivindicación 1, que es 1-(4-metoxibutil)-N-(2-metilpropil)-N-[(3S,5R)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-il]-1H-bencimidazol-2-carboxamida o una de sus sales.

25 8. El compuesto de la reivindicación 1, que es 1-(4-hidroxiethyl)-N-(2-metilpropil)-N-[(3S,5R)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-il]-1H-bencimidazol-2-carboxamida o una de sus sales.

9. El compuesto de la reivindicación 1, que es 1-(4-metoxibutil)-N-[(3S,5R)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-il]-N-propil-1H-bencimidazol-2-carboxamida o una de sus sales.

10. Un medicamento que comprende el compuesto de la reivindicación 1 o 2, como un ingrediente activo.

30 11. El medicamento de la reivindicación 10, que es un inhibidor de la renina.

12. El medicamento de la reivindicación 10, que es un agente profiláctico o terapéutico de una enfermedad circulatoria.

13. El medicamento de la reivindicación 10, que es un agente profiláctico o terapéutico de la hipertensión y/o de diversos daños orgánicos atribuibles a la hipertensión.

35 14. Un compuesto de la reivindicación 1 o 2, para uso en la profilaxis o tratamiento de una enfermedad circulatoria.

15. Un compuesto de la reivindicación 1 o 2, para uso en la profilaxis o tratamiento de la hipertensión y/o de diversos daños orgánicos atribuibles a la hipertensión.

40 16. Uso del compuesto de la reivindicación 1 o 2, para la producción de un agente profiláctico o terapéutico para una enfermedad circulatoria.

17. Uso del compuesto según la reivindicación 1 o 2, para la producción de un agente profiláctico o terapéutico para la hipertensión y/o diversos daños orgánicos atribuibles a la hipertensión.