

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 769 279**

51 Int. Cl.:

C07D 401/06 (2006.01)

C07D 235/04 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.06.2016 PCT/KR2016/005999**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **15.12.2016 WO16200116**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.06.2016 E 16807756 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.01.2020 EP 3303320**

54 Título: **Compuesto heterocíclico nuevo, método para preparar el mismo, y composición farmacéutica que comprende el mismo**

30 Prioridad:

08.06.2015 KR 20150080722

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.06.2020

73 Titular/es:

**DAEWOONG PHARMACEUTICAL CO., LTD.
(100.0%)
244, Galmachi-ro Jungwon-gu Seongnam-si
Gyeonggi-do 13211, KR**

72 Inventor/es:

**PARK, JOON SEOK;
YOON, YOUN JUNG;
CHO, MIN JAE;
LEE, HO BIN;
YOO, JA KYUNG y
LEE, BONG YONG**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 769 279 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 nuevo, método para preparar el mismo, y composición farmacéutica que comprende el mismo

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un compuesto heterocíclico que tiene una estructura nueva que se puede usar en la prevención o el tratamiento de enfermedades provocadas por una anomalía en una actividad de PRS (prolil-tARN sintetasa), un método para preparar el mismo, y una composición farmacéutica que comprende el mismo.

Antecedentes de la técnica

10 La PRS (prolil-tARN sintetasa) es una enzima de la familia de las aminoacil-tARN sintetetas (ARS), y sirve para activar un aminoácido para la síntesis de proteínas. Es decir, la ARS lleva a cabo una función traduccional para formar un adenilato de aminoacilo (AA-AMP) y después transferir el aminoácido activado al extremo 3 del tARN correspondiente. Debido a que la ARS desempeña un papel importante en la síntesis de proteínas, si se inhibe la ARS, se inhibe el crecimiento de todas las células. Por tanto, se ha reconocido ARS como un objetivo prometedor para un agente terapéutico para tratar enfermedades que deberían inhibir los antibióticos o la sobreexpresión celular (Nature, 494:121-125).

15 PRS está presente o funciona como un complejo multisintetasa (MSC) en forma de EPRS (glutamil-prolil-tARN sintetasa). En particular, entre los diversos MSCs, EPRS funciona como un silenciador traduccional que inhibe la producción de VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular A), que es un factor clave en la angiogénesis. Además, se informa que EPRS está estrechamente relacionado con diversos tumores sólidos (Nat. Rev. Cancer, 2011, 11, 708-718).

20 La única sustancia conocida como inhibidor de PRS es halofuginona. La halofuginona es un derivado de febrifugina derivado de productos naturales, y tiene efectos antimaláricos y diversos efectos antiinflamatorios. También se puede usar como aditivo alimentario animal. Actualmente, la halofuginona se está estudiando clínicamente como agente antineoplásico, agente antiinflamatorio (J Immunol, 2014, 192(5), 2167-76), agentes terapéuticos para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias (Arthritis Rheumatol, 2014,66 (5), 1195-207), y agentes terapéuticos para el tratamiento de enfermedades asociadas a fibrosis (World J Gastroenterol, 2014,20 (40), 14778-14786) (Bioorg. Med. Chem. 2014,22,1993-2004).

30 Sin embargo, se ha informado que la halofuginona actúa sobre diversos objetivos, y tiene una toxicidad muy grave, y además existe riesgo de genotoxicidad (The EFSA Journal, 2003, 8: 1-45). Por lo tanto, el descubrimiento de inhibidores de PRS que tienen una mayor seguridad para el cuerpo humano entre las sustancias capaces de inhibir PRS como halofuginona tiene importancia desde el punto de vista del desarrollo de un agente antineoplásico de nueva generación que se pueda usar como agente antifibrótico, agente antiinflamatorio, agente terapéutico autoinmunitario solo o en combinación con un agente antineoplásico selectivo existente.

35 A este respecto, los presentes inventores han llevado a cabo numerosos estudios para desarrollar un compuesto nuevo con una toxicidad reducida y que tenga un efecto inhibitorio de la enzima PRS, y han descubierto que el compuesto que tiene una nueva estructura que se describirá más adelante inhibe selectivamente la PRS, y de ese modo han completado la presente invención. Los compuestos que pertenecen a la presente invención tienen por sí mismos principalmente una actividad inhibitoria de la enzima PRS, pero esto no excluye la posibilidad de que exhiban una acción farmacológica como un agente eficaz mediante un medio corporal especial o mediante los productos de un proceso metabólico, tras la absorción en el cuerpo.

40 Descripción detallada de la invención

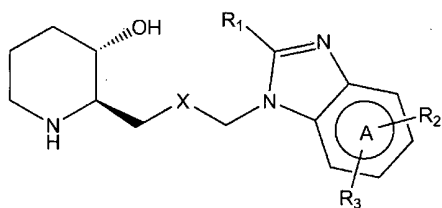
Problema técnico

La presente invención proporciona un compuesto heterocíclico que tiene una estructura nueva que se puede usar en la prevención o el tratamiento de cánceres, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunitarias o fibrosis, un método para preparar el mismo, y una composición farmacéutica que comprende el mismo.

45 Solución técnica

Para alcanzar los objetivos anteriores, la presente invención proporciona un compuesto representado mediante la siguiente Fórmula Química 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

[Fórmula Química 1]



en la que:

A es un anillo de benceno o un anillo de piridina,

X es CO o CHOH,

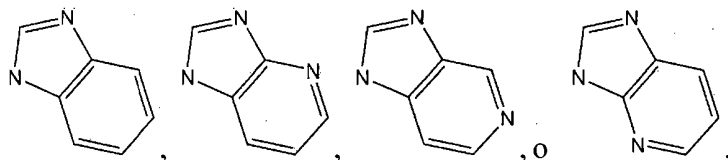
5 R₁ es hidrógeno o hidroxialquilo C₁₋₄,

R₂ es fenilo, pirazolilo, piridin-2-onilo, pirrolidinilo o tiazolilo,

en la que R₂ está sin sustituir o sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, halógeno y ciano, y

R₃ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄.

10 Preferiblemente, A, junto con un anillo de imidazol condensado con A, forma una estructura de



También preferiblemente, R₁ es hidrógeno o hidroximetilo.

También preferiblemente, R₂ es un fenilo sin sustituir o sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, halógeno y ciano; un pirazolilo sin sustituir; un piridin-2-onilo sin sustituir; un pirrolidinilo sin sustituir; o un tiazolilo sin sustituir.

15 También preferiblemente, R₂ está sin sustituir o sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de metilo, metoxi, trifluorometilo, fluoro, cloro y ciano.

También preferiblemente, R₃ es hidrógeno o metilo.

También preferiblemente,

20 A es un anillo de benceno,

X es CO o CHOH,

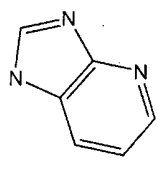
R₁ es hidrógeno o hidroxialquilo C₁₋₄,

R₂ es fenilo, pirazolilo, piridin-2-onilo o tiazolilo,

25 en el que R₂ está sin sustituir o sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, halógeno y ciano; y

R₃ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄.

También preferiblemente,



A, junto con un anillo de imidazol condensado con A, forma

X es CO,

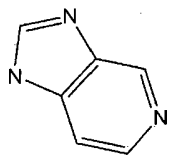
30 R₁ es hidrógeno,

R₂ es fenilo,

en el que R₂ está sustituido con haloalquilo C₁₋₄ o halógeno, y

R₃ es hidrógeno.

También preferiblemente,



5 A, junto con un anillo de imidazol condensado con A, forma

X es CO,

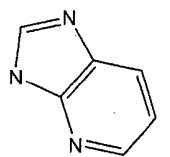
R₁ es hidrógeno,

R₂ es fenilo o pirrolidinilo,

10 en el que R₂ está sin sustituir o sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de haloalquilo C₁₋₄ y halógeno, y

R₃ es hidrógeno.

También preferiblemente,



A, junto con un anillo de imidazol condensado con A, forma

X es CO o CHOH,

15 R₁ es hidrógeno,

R₂ es fenilo,

en el que R₂ está sustituido con haloalquilo C₁₋₄ o halógeno, y

R₃ es hidrógeno.

Los ejemplos representativos de los compuestos representados mediante la Fórmula Química 1 son los siguientes:

- 20 1) 1-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)-3-(4-fenil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)propan-2-ona,
 2) 1-(4-(3-fluorofenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona,
 3) 1-(4-(3-clorofenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona,
 4) 1-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)-3-(4-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)propan-2-ona,
 5) 1-(4-(3-cloro-5-fluorofenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona,
 25 6) 1-(4-(3,5-diclorofenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona,
 7) 1-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)-3-(4-(pirrolidin-1-il)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)propan-2-ona,
 8) 1-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)-3-(5-fenil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)propan-2-ona,
 9) 1-(5-(2-fluorofenil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona,
 10) 1-(5-(3-fluorofenil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona,
 30 11) 1-(5-(4-fluorofenil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona,
 12) 1-(5-(3-clorofenil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona,

- 13) 1-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)-3-(5-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)propan-2-ona,
14) 1-(6-(3-clorofenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)propan-2-ona,
15) 1-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)-3-(6-(3-(trifluorometil)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)propan-2-ona,
16) 1-(5-(3-fluorofenil)-4-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)propan-2-ona,
5 17) 1-(5-(3-clorofenil)-4-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)propan-2-ona,
18) 1-(5-(2-clorofenil)-4-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)propan-2-ona,
19) 1-(5-(4-clorofenil)-4-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)propan-2-ona,
20) 3-(1-(3-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)-2-oxopropil)-4-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)benzoni trilo,
21) 1-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)-3-(4-metil-5-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)propan-2-ona,
10 22) 1-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)-3-(5-(3-metoxifenil)-4-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)propan-2-ona,
23) 1-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)-3-(4-metil-5-(tiazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)propan-2-ona,
24) 1-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)-3-(6-fenil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)propan-2-ona,
25) 1-(6-(3-fluorofenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)propan-2-ona,
26) 1-(6-(2-clorofenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)propan-2-ona,
15 27) 1-(6-(3-clorofenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)propan-2-ona,
28) 1-(6-(4-clorofenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)propan-2-ona,
29) 1-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)-3-(6-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)propan-2-ona,
30) 1-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)-3-(6-(m-tolil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)propan-2-ona,
31) 1-(6-(3,5-diclorofenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)propan-2-ona,
20 32) 1-(6-(3-cloro-5-fluorofenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)propan-2-ona,
33) 1-(6-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)propan-2-ona,
34) 1-(6-(3-cloro-5-metilfenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)propan-2-ona,
35) 1-(6-(3-cloro-5-metoxifenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)propan-2-ona,
36) 3-cloro-5-(1-(3-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)-2-oxopropil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)benzoni trilo,
25 37) 1-(6-(1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)propan-2-ona,
38) 1-(6-(1H-pirazol-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)propan-2-ona,
39) 1-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)-3-(6-(tiazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)propan-2-ona,
40) 5-(1-(3-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)-2-oxopropil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)piridin-2(1H)-ona,
41) 1-(6-(3-clorofenil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)propan-2-ona,
30 42) 1-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)-3-(6-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)propan-2-ona,
43) 1-(5-(2-fluorofenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)propan-2-ona,
44) 1-(5-(3-fluorofenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)propan-2-ona,
45) 1-(5-(4-fluorofenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)propan-2-ona,
46) 1-(5-(3-clorofenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)propan-2-ona,
35 47) 1-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)-3-(5-(3-(trifluorometil)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)propan-2-ona,
48) 1-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)-3-(7-fenil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)propan-2-ona,
49) 1-(7-(3-fluorofenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)propan-2-ona,

- 50) 1-(7-(3-clorofenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)propan-2-ona,
 51) 1-(7-(4-clorofenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)propan-2-ona,
 52) 1-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)-3-(7-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)propan-2-ona,
 53) 1-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)-3-(7-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)propan-2-ona,
 5 54) 1-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)-3-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)propan-2-ona,
 55) 1-(2-(hidroximetil)-5-fenil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)propan-2-ona,
 56) 1-(5-(3-fluorofenil)-2-(hidroximetil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)propan-2-ona,
 57) 1-(2-(hidroximetil)-6-fenil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)propan-2-ona,
 58) 1-(6-(2-fluorofenil)-2-(hidroximetil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)propan-2-ona,
 10 59) 1-(6-(3-fluorofenil)-2-(hidroximetil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)propan-2-ona,
 60) 1-(6-(4-fluorofenil)-2-(hidroximetil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)propan-2-ona,
 61) 1-(2-(hidroximetil)-6-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)propan-2-ona,
 62) (2R,3S)-2-(3-(6-(3-clorofenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-hidroxi propil)piperidin-3-ol, y
 15 63) (2R,3S)-2-(3-(5-(3-clorofenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-2-hidroxi propil)piperidin-3-ol.

Además, los compuestos representados mediante la Fórmula Química 1 se pueden usar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, y como sal, es útil una sal de adición de ácido formada mediante un ácido libre farmacéuticamente aceptable. Como ácido libre, se puede usar un ácido inorgánico y un ácido orgánico. Los ejemplos del ácido inorgánico pueden incluir ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, y similares. Los ejemplos del ácido orgánico pueden incluir ácido cítrico, ácido acético, ácido láctico, ácido maleico, ácido glucónico, ácido metanosulfónico, ácido succínico, ácido 4-toluensulfónico, ácido glutámico, ácido aspártico o similares.

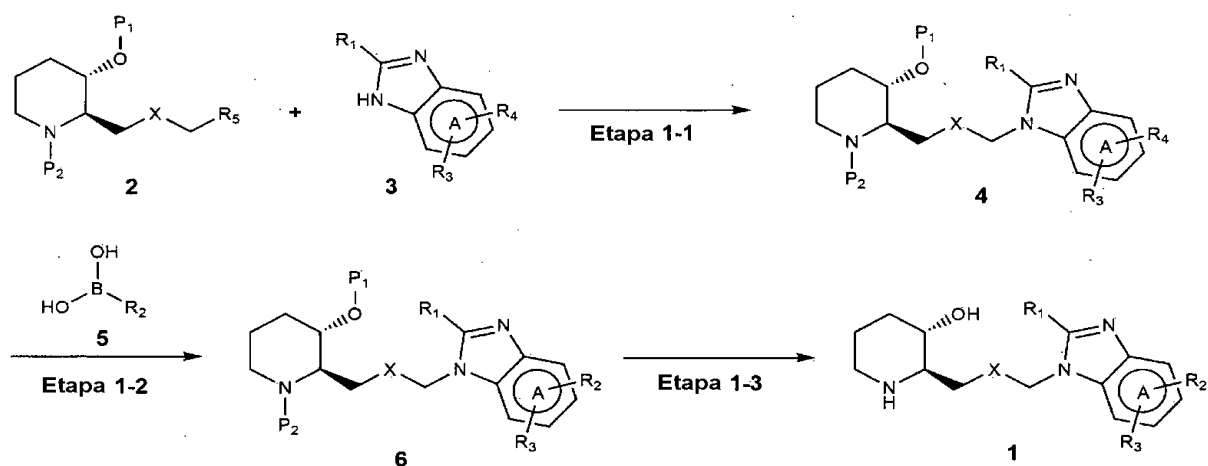
Las sales o solvatos de los compuestos representados mediante la Fórmula Química 1 que son farmacéuticamente inaceptables se pueden usar como intermedios en la preparación del compuesto representado mediante la Fórmula Química 1, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

El compuesto representado mediante la Fórmula Química 1 según la presente invención incluye las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, así como todos los solvatos e hidratos que se pueden preparar a partir de él. Las sales o solvatos del compuesto representado mediante la Fórmula Química 1 se pueden preparar a partir de los compuestos representados mediante la Fórmula Química 1 mediante el uso de métodos convencionales en el campo técnico al que pertenece la presente invención.

Además, el compuesto representado mediante la Fórmula Química 1 según la presente invención se puede preparar en forma cristalina o en forma no cristalina. Cuando el compuesto representado mediante la Fórmula Química 1 se produce en forma cristalina, puede estar opcionalmente hidratado o solvatado. La presente invención puede incluir no solamente los hidratos estequiométricos del compuesto representado mediante la Fórmula Química 1, sino también compuestos que contienen una cantidad variable de agua. Los solvatos del compuesto representado mediante la Fórmula Química 1 según la presente invención incluyen tanto los solvatos estequiométricos como los solvatos no estequiométricos.

La presente invención también proporciona un método para preparar un compuesto representado mediante la Fórmula Química 1 como se muestra en el siguiente Esquema de Reacción 1:

40 [Esquema de Reacción 1]



(en el Esquema de Reacción 1, A, X, R₁, R₂ y R₃ son como se definieron previamente, R₄ y R₅ son cada uno independientemente halógeno, y P₁ y P₂ significan cada uno independientemente un grupo protector. El grupo protector puede ser (terc-butildimetilsilil)oxi o benciloxycarbonilo.)

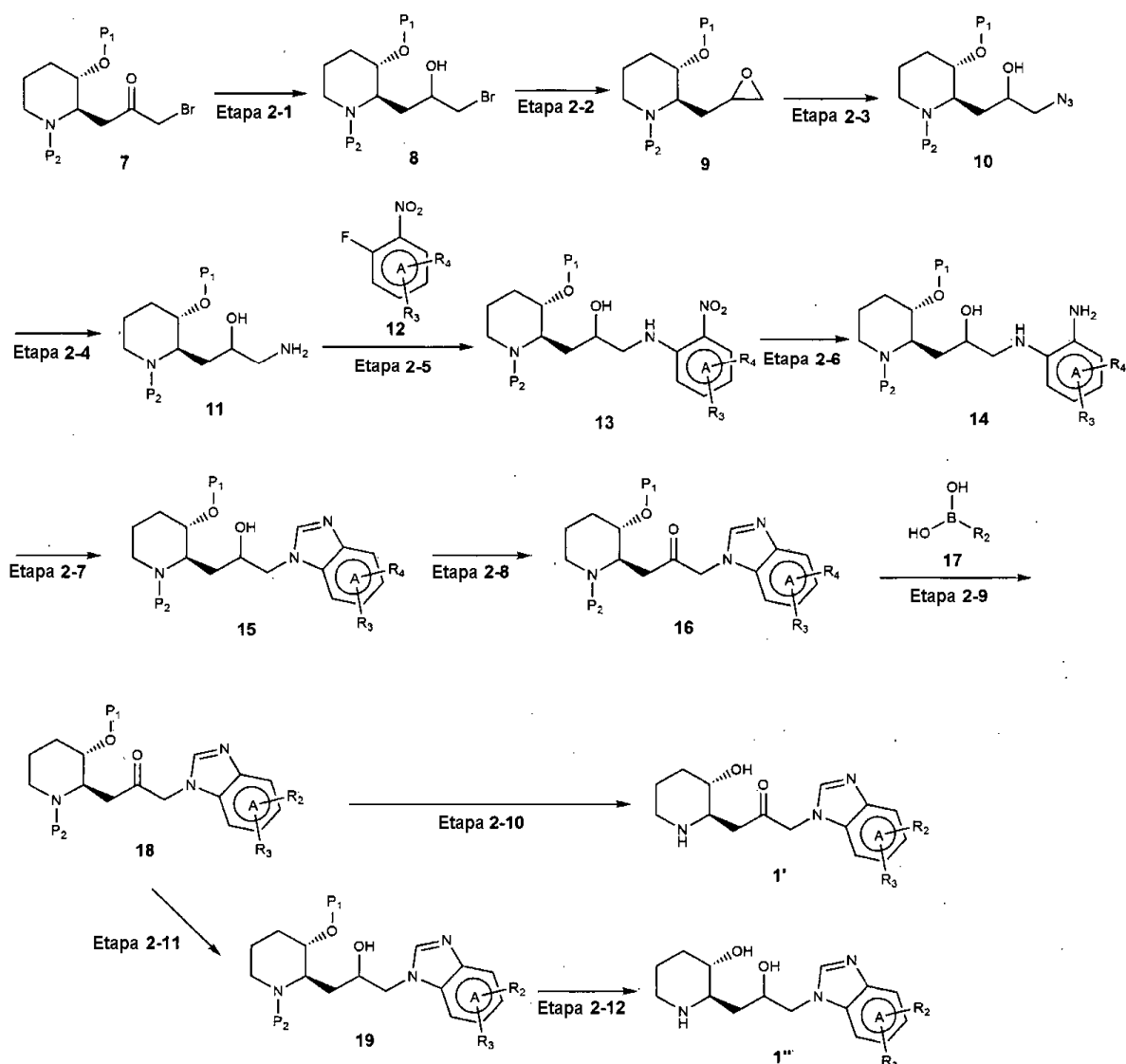
5 La etapa 1-1 es una etapa de preparación de un compuesto representado mediante la Fórmula Química 4 haciendo reaccionar un compuesto representado mediante la Fórmula Química 2 con un compuesto representado mediante la Fórmula Química 3 en presencia de una base. Se pueden usar como base las bases inorgánicas y las bases orgánicas convencionales. Los ejemplos no limitantes de las bases orgánicas pueden incluir diisopropil etil amina y trietil amina. Los ejemplos no limitantes de las bases inorgánicas pueden incluir carbonato potásico, carbonato sódico, bicarbonato sódico, carbonato de cesio, o carbonato cálcico. Además, la reacción se puede llevar a cabo en un disolvente polar tal como metanol, etanol, butanol, tetrahidrofurano, acetona, tolueno, dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, cloroformo, dioxano, acetonitrilo, éter dietílico, o diclorometano a una temperatura de 20 °C a 150 °C durante 10 minutos a 24 horas.

15 La etapa 1-2 es una etapa de preparación de un compuesto representado mediante la Fórmula Química 6 haciendo reaccionar un compuesto representado mediante la Fórmula Química 4 y un compuesto representado mediante la Fórmula Química 5 con un catalizador de tetrakis(trifenilfosfina)paladio, dicloruro de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio o tris(dibencilidenacetona)dipaladio en presencia de bases inorgánicas tales como carbonato potásico, carbonato sódico, carbonato de cesio o bicarbonato sódico. La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente polar tal como metanol, etanol, terc-butanol, tetrahidrofurano, tolueno, dioxano, dimetilformamida, etilen glicol, éter dimetílico, o agua a una temperatura de 70 °C a 150 °C durante 5 minutos a 18 horas.

25 La etapa 1-3 es una etapa de preparación de un compuesto representado mediante la Fórmula Química 1 haciendo reaccionar un compuesto representado mediante la Fórmula Química 6 en presencia de un ácido. Los ejemplos no limitantes del ácido pueden incluir ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fluorhídrico, ácido trifluoroacético o similares. Preferiblemente, como disolvente de reacción se puede usar o no un disolvente orgánico polar. Preferiblemente, cuando se usa un disolvente orgánico polar, se puede usar diclorometano, cloroformo, tolueno, dimetilformamida, dioxano, tetrahidrofurano o similares, y la reacción se puede llevar a cabo desde la temperatura ambiente hasta 100 °C durante 10 minutos a 6 horas.

Como ejemplo adicional, el compuesto representado mediante la Fórmula Química 1 en la que R₁ es hidrógeno se puede preparar como se muestra en el siguiente Esquema de Reacción 2:

30 [Esquema de Reacción 2]



(en el Esquema de Reacción 2, A, R₂ y R₃ son como se definieron anteriormente, R₄ es halógeno, y P₁ y P₂ significan cada uno independientemente un grupo protector. El grupo protector puede ser (terc-butildimetilsilil)oxi o benciloxicarbonilo.)

- 5 La etapa 2-1 es una etapa de preparación de un compuesto representado mediante la Fórmula Química 8 haciendo reaccionar un compuesto representado mediante la Fórmula Química 7 en presencia de una base. El compuesto representado mediante la Fórmula Química 7 se puede producir según un método conocido (p.ej., McLaughlin y Evans, J Org. Chem, 2010,75: 518-521), pero sin limitarse a ello. Se pueden usar bases inorgánicas convencionales como base, y los ejemplos no limitantes de las mismas pueden incluir borohidruro sódico, hidruro de litio y aluminio, carbonato sódico, formiato sódico, cloruro de cerio, borano-tetrahidrofurano. Además, la reacción se puede llevar a cabo en un disolvente polar tal como metanol, etanol, tetrahidrofurano, acetona, tolueno, éter dietílico, o diclorometano a una temperatura de -78 °C a 20 °C durante 10 minutos a 12 horas.

- 10 La etapa 2-2 es una etapa de preparación de un compuesto representado mediante la Fórmula Química 9 haciendo reaccionar un compuesto representado mediante la Fórmula Química 8 en presencia de una base. Se puede usar una base inorgánica convencional como base, y los ejemplos no limitantes de la misma pueden incluir hidróxido potásico, hidruro de litio, fluoruro potásico, hidruro sódico, etóxido sódico, carbonato potásico, o terc-butóxido potásico. Además, la reacción se puede llevar a cabo en un disolvente polar tal como metanol, tetrahidrofurano, acetona, dioxano, éter dietílico, diclorometano, dimetilformamida, o acetonitrilo, a una temperatura de 0 °C a 20 °C durante 10 minutos a 24 horas.

- 20 La etapa 2-3 es una etapa de preparación de un compuesto representado mediante la Fórmula Química 10 haciendo reaccionar un compuesto representado mediante la Fórmula Química 9 en condiciones ácidas en presencia de azida sódica y/o trimetilsilil azida. Se pueden usar ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos convencionales como ácido, y los ejemplos no limitantes de los mismos pueden incluir cloruro amónico, cloruro de tetrabutilamonio, ácido p-

toluensulfónico, ácido acético, ácido clorhídrico, o ácido sulfúrico. Además, la reacción se puede llevar a cabo en un disolvente polar tal como metanol, etanol, terc-butanol, acetona, dimetilformamida, acetonitrilo, o agua a una temperatura de 20 °C a 100 °C durante 10 minutos a 48 horas.

5 La etapa 2-4 es una etapa de preparación de un compuesto representado mediante la Fórmula Química 11 haciendo reaccionar un compuesto representado mediante la Fórmula Química 10 en presencia de una base. Se pueden usar bases inorgánicas convencionales como base, y los ejemplos no limitantes de las mismas pueden incluir borohidruro sódico, hidruro de litio y aluminio, paladio, níquel, o trifenilfosfina. Además, la reacción se puede llevar a cabo en un disolvente polar tal como metanol, etanol, tetrahidrofurano, acetona, tolueno, dioxano, dimetilformamida, acetonitrilo, éter dietílico, diclorometano, o agua a una temperatura de 20 °C a 80 °C durante 10 minutos a 18 horas.

10 La etapa 2-5 es una etapa de preparación de un compuesto representado mediante la Fórmula Química 13 haciendo reaccionar un compuesto representado mediante la Fórmula Química 11 y un compuesto representado mediante la Fórmula Química 12 en presencia de una base. Se pueden usar como base las bases inorgánicas y las bases orgánicas convencionales. Los ejemplos no limitantes de la base orgánica pueden incluir diisopropiletamina o trietilamina, y los ejemplos no limitantes de la base inorgánica pueden incluir carbonato potásico, carbonato sódico, bicarbonato sódico, carbonato de cesio, o carbonato cálcico. Además, la reacción se puede llevar a cabo en un disolvente polar tal como metanol, etanol, butanol, tetrahidrofurano, acetona, tolueno, dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo a una temperatura de 20 °C a 150 °C durante 10 minutos a 24 horas.

20 La etapa 2-6 es una etapa de preparación de un compuesto representado mediante la Fórmula Química 14 haciendo reaccionar un compuesto representado mediante la Fórmula Química 13 en presencia de hidrógeno y un metal. Los ejemplos no limitantes del metal pueden incluir paladio, níquel, u óxido de platino. Además, la reacción se puede llevar a cabo en un disolvente polar tal como metanol, etanol, isopropanol, tetrahidrofurano, dimetilformamida, acetato de etilo, diclorometano, o agua a una temperatura de 5 °C a 50 °C durante 10 minutos a 12 horas.

25 La etapa 2-7 es una etapa de preparación de un compuesto representado mediante la Fórmula Química 15 haciendo reaccionar un compuesto representado mediante la Fórmula Química 14 i) en presencia de ortoformiato de trimetilo u ortoformiato de trietilo, y ácido para-toluensulfónico o para-toluensulfonato de piridinio, o ii) en presencia de ácido fórmico. La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente polar tal como metanol, etanol, tetrahidrofurano, tolueno, dioxano, dimetilformamida, acetona, cloroformo, acetato de etilo, diclorometano, o acetonitrilo a una temperatura de 20 °C a 120 °C durante 10 minutos a 12 horas.

30 La etapa 2-8 es una etapa de preparación de un compuesto representado mediante la Fórmula Química 16 haciendo reaccionar un compuesto representado mediante la Fórmula Química 15 con un agente oxidante. Los ejemplos no limitantes del agente oxidante pueden incluir peryodinano de Dess-Martin, peróxido de hidrógeno, o cloruro de oxalilo. Además, la reacción se puede llevar a cabo en un disolvente polar tal como diclorometano, dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, tolueno, cloroformo, tetrahidrofurano, acetona, acetonitrilo, éter dietílico, o acetato de etilo a una temperatura de -78 °C a 30 °C durante 10 minutos a 12 horas.

35 La etapa 2-9 es una etapa de preparación de un compuesto representado mediante la Fórmula Química 18 haciendo reaccionar un compuesto representado mediante la Fórmula Química 16 con un compuesto representado mediante la Fórmula Química 17 en presencia de un catalizador de tetrakis(trifenilfosfina)paladio, dicloruro de (1,1'-bis (difenilfosfino)ferroceno)paladio o tris(dibencilidenacetona)dipaladio, y una base inorgánica de carbonato potásico, carbonato sódico, bicarbonato de cesio, potasio o sodio. La reacción se lleva a cabo en un disolvente polar tal como metanol, etanol, terc-butanol, tetrahidrofurano, tolueno, dioxano, dimetilformamida, etilen glicol, éter dimetílico, o agua a una temperatura de 70 °C a 150 °C durante 5 minutos a 18 horas.

45 La etapa 2-10 es una etapa de preparación de un compuesto representado mediante la Fórmula Química 1' haciendo reaccionar un compuesto representado mediante la Fórmula Química 18 en presencia de un ácido. Los ejemplos no limitantes del ácido pueden incluir ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fluorhídrico, ácido trifluoroacético o similares. Preferiblemente, como disolvente de reacción se puede usar o no usar un disolvente orgánico polar. Preferiblemente, cuando se usa un disolvente orgánico polar, se puede usar diclorometano, cloroformo, tolueno, dimetilformamida, dioxano, tetrahidrofurano o similares, y la reacción se puede llevar a cabo desde la temperatura ambiente hasta 100 °C durante 10 minutos a 6 horas.

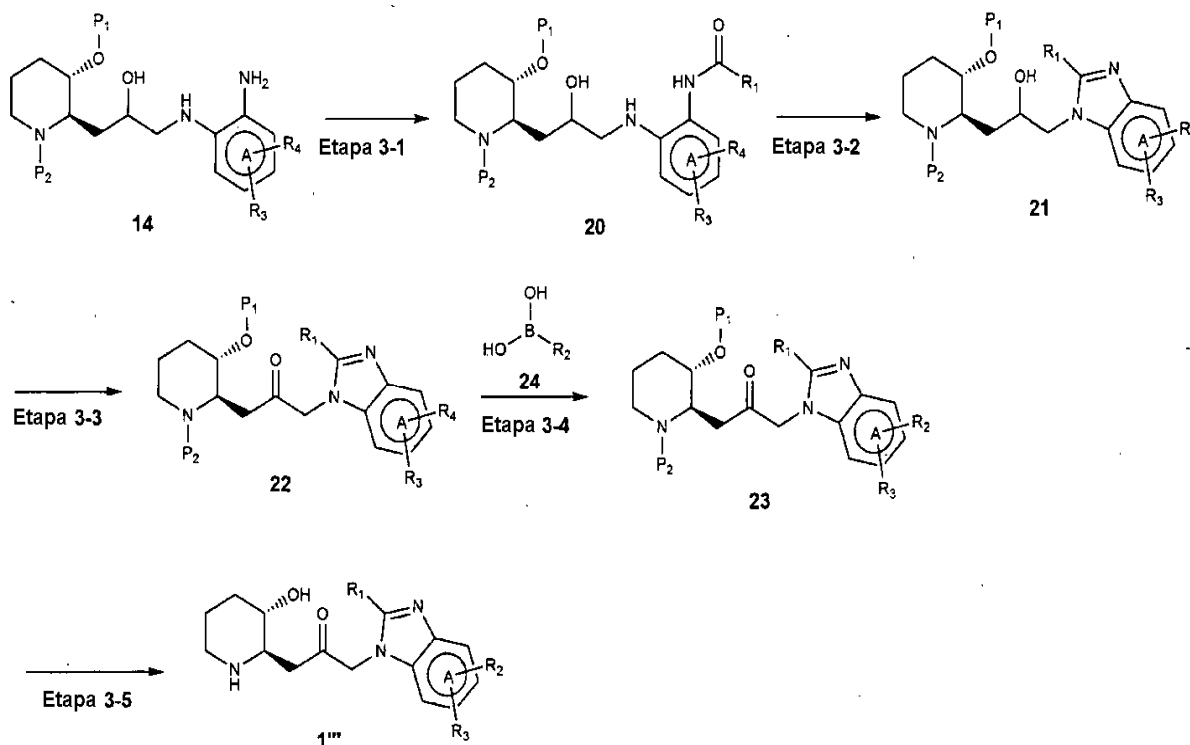
50 La etapa 2-11 es una etapa de preparación de un compuesto representado mediante la Fórmula Química 19 haciendo reaccionar un compuesto representado mediante la Fórmula Química 18 en presencia de una base. Se pueden usar bases inorgánicas convencionales como base, y los ejemplos no limitantes de las mismas pueden incluir borohidruro sódico, hidruro de litio y aluminio, carbonato sódico, formiato sódico, cloruro de cerio, o borano-tetrahidrofurano. Además, la reacción se puede llevar a cabo en un disolvente polar tal como metanol, etanol, tetrahidrofurano, acetona, tolueno, éter dietílico, o diclorometano a una temperatura de -78 °C a 20 °C durante 10 minutos a 12 horas.

55 La etapa 2-12 es una etapa de preparación de un compuesto representado mediante la Fórmula Química 1" haciendo reaccionar un compuesto representado mediante la Fórmula Química 19 en presencia de un ácido. Los ejemplos no limitantes del ácido pueden incluir ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fluorhídrico, ácido trifluoroacético o similares. Preferiblemente, como disolvente de reacción se puede usar o no usar un disolvente orgánico polar.

Preferiblemente, cuando se usa un disolvente orgánico polar, se puede usar diclorometano, cloroformo, tolueno, dimetilformamida, dioxano o tetrahidrofurano, y la reacción se puede llevar a cabo desde la temperatura ambiente hasta 100 °C durante 10 minutos a 6 horas.

- 5 Como ejemplo adicional, el compuesto representado mediante la Fórmula Química 1 en la que R₁ es hidroxialquilo C₁₋₄ se puede preparar, por ejemplo, como se muestra en el siguiente Esquema de Reacción 3:

[Esquema de Reacción 3]



(en el Esquema de reacción 3, A, X, R₂ y R₃ son como se definieron anteriormente, R₄ es halógeno, y P₁ y P₂ significan cada uno independientemente un grupo protector. El grupo protector puede ser (terc-butildimetilsilil)oxi o benciloxicarbonilo.)

- 10 La etapa 3-1 es una etapa de preparación de un compuesto representado mediante la Fórmula Química 20 haciendo reaccionar un compuesto representado mediante la Fórmula Química 14 y ácido carboxílico R₁-sustituido (R₁-COOH) en presencia de un reactivo de acoplamiento de amida de hidrocloreto de bis-(2-oxo-3-oxazolidinil)fosforilo, hidrocloreto de 1-etil-(3-(3-dimetilamino)propil)-carbodiimida, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris-(pirrolidino)fosfonio, benzotriazol-ol, hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio o hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, y una base de trietilamina, di-isopropil etilamina, piridina, dimetilaminilina, dimetilamino piridina o hidróxido sódico. La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente polar tal como metanol, etanol, propanol, tetrahidrofurano, tolueno, dioxano, dimetilformamida, diclorometano, acetonitrilo, o acetona a una temperatura de -20 °C a 80 °C durante 5 minutos a 18 horas.

- 20 La etapa 3-2 es una etapa de preparación de un compuesto representado mediante la Fórmula Química 21 haciendo reaccionar un compuesto representado mediante la Fórmula Química 20 i) en presencia de ortoformiato de trimetilo u ortoformiato de trietilo, y ácido para-toluensulfónico o para-toluensulfonato de piridinio, o ii) en presencia de ácido fórmico. La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente polar tal como metanol, etanol, tetrahidrofurano, tolueno, dioxano, dimetilformamida, acetona, cloroformo, acetato de etilo, diclorometano, o acetonitrilo a una temperatura de 20 °C a 120 °C durante 10 minutos a 12 horas.

- 25 La etapa 3-3 es una etapa de preparación de un compuesto representado mediante la Fórmula Química 22 haciendo reaccionar un compuesto representado mediante la Fórmula Química 21 con un agente oxidante. Los ejemplos no limitantes del agente oxidante pueden incluir peryodinano de Dess-Martin, peróxido de hidrógeno, o cloruro de oxalilo. Además, la reacción se puede llevar a cabo en un disolvente polar tal como diclorometano, dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, tolueno, cloroformo, tetrahidrofurano, acetona, acetonitrilo, éter dietílico, o acetato de etilo a una temperatura de -78 °C a 30 °C durante 10 minutos a 12 horas.

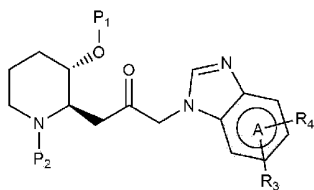
La etapa 3-4 es una etapa de preparación de un compuesto representado mediante la Fórmula Química 23 haciendo reaccionar un compuesto representado mediante la Fórmula Química 22 con un compuesto representado mediante la

5 F6rmula Qu6mica 24 en presencia de un catalizador tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio, dicloruro de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio o tris(dibencilidenacetona)dipaladio, y una base inorg6nica tal como carbonato pot6sico, carbonato s6dico, bicarbonato de cesio, potasio o sodio. La reacci6n se puede llevar a cabo en un disolvente polar tal como metanol, etanol, terc-butanol, tetrahidrofurano, tolueno, dioxano, dimetilformamida, etilen glicol, 6ter dimetilico, o agua a una temperatura de 70 6C a 150 6C durante 5 minutos a 18 horas.

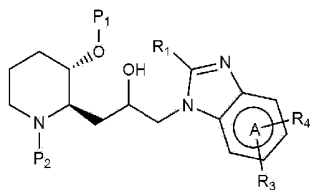
10 La etapa 3-5 es una etapa de preparaci6n de un compuesto representado mediante la F6rmula Qu6mica 1''' haciendo reaccionar un compuesto representado mediante la F6rmula Qu6mica 23 en presencia de un 6cido. Los ejemplos no limitantes del 6cido pueden incluir 6cido clorh6drico, 6cido bromh6drico, 6cido fluorh6drico, 6cido trifluoroac6tico o similares. Preferiblemente, como disolvente de reacci6n se puede usar o no usar un disolvente org6nico polar. Preferiblemente, cuando se usa un disolvente org6nico polar, se puede usar diclorometano, cloroformo, tolueno, dimetilformamida, dioxano, tetrahidrofurano o similares, y la reacci6n se puede llevar a cabo desde la temperatura ambiente hasta 100 6C durante 10 minutos a 6 horas.

15 Adem6s, la presente descripci6n proporciona un compuesto representado mediante la F6rmula Qu6mica 16 o un compuesto representado mediante la F6rmula Qu6mica 21 como intermedio que se puede usar en la preparaci6n del compuesto representado mediante la F6rmula Qu6mica 1.

[F6rmula Qu6mica 16]



[F6rmula Qu6mica 21]



20 en las F6rmulas Qu6micas 16 y 21,

P₁ y P₂ son cada uno independientemente un grupo protector,

A, R₁ y R₃ se definen como en la F6rmula Qu6mica 1, y

R₄ es hal6geno.

Preferiblemente, P₁ y P₂ son cada uno independientemente (terc-butildimetilsilil)oxi, o benciloxicarbonilo.

25 Tambi6n preferiblemente, R₄ es bromo, cloro, o fluoro.

El compuesto representado mediante la F6rmula Qu6mica 16 se puede preparar mediante la etapa 2-5 hasta la etapa 2-8 del Esquema de Reacci6n 2 anteriormente mencionado. Adem6s, el compuesto representado mediante la F6rmula Qu6mica 21 se puede preparar mediante las etapas 3-1 y 3-2 del Esquema de Reacci6n 3 anteriormente mencionado.

30 Adem6s, la presente invenci6n proporciona una composici6n farmac6utica para el uso en la prevenci6n o el tratamiento de enfermedades provocadas por una actividad anormal de PRS (prolil-tARN sintetasa), que comprende un compuesto representado mediante la F6rmula Qu6mica 1 o una sal farmac6uticamente aceptable del mismo.

35 El compuesto representado mediante la F6rmula Qu6mica 1 seg6n la presente invenci6n puede inhibir la actividad enzim6tica de PRS, y por tanto se puede usar en la prevenci6n o el tratamiento de enfermedades provocadas por una anomalidad en una actividad de PRS (prolil-tARN sintetasa). Los ejemplos de enfermedades provocadas por una anomalidad en la actividad de PRS (prolil-tARN sintetasa) pueden incluir un c6ncer, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad autoinmunitaria y una fibrosis.

40 Como se muestra en los ejemplos que se describir6n m6s adelante, el compuesto representado mediante la F6rmula Qu6mica 1 seg6n la presente invenci6n puede inhibir significativamente la actividad enzim6tica de PRS, y adem6s inhibir el crecimiento de las c6lulas cancerosas. Por tanto, este compuesto se puede usar de manera eficaz en la prevenci6n o el tratamiento de las enfermedades.

La composición farmacéutica según la presente invención se puede formular en tipos de administración oral o parenteral, según la práctica farmacéutica habitual. Estas formulaciones pueden contener aditivos tales como un vehículo, adyuvante o diluyente farmacéuticamente aceptable, además del ingrediente activo. Los vehículos adecuados pueden incluir, por ejemplo, solución salina fisiológica, polietilén glicol, etanol, aceite vegetal, y miristato de isopropilo, y el diluyente puede incluir, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina, pero sin limitarse a ellos. Además, los compuestos de la presente invención se pueden disolver en aceites, propilén glicol u otros disolventes que se usan normalmente en la preparación de disoluciones inyectables. Además, los compuestos de la presente invención se pueden formular como pomadas o cremas para la aplicación tópica.

La dosis preferida del compuesto representado mediante la Fórmula Química 1 según la presente invención se puede variar según la afección y el peso de un paciente, la gravedad de la enfermedad, el tipo de fármaco, y la vía y duración de administración, y los expertos en la técnica lo pueden seleccionar de manera adecuada. Para alcanzar los efectos deseables, no obstante, el compuesto de la presente invención se puede administrar diariamente a una dosis de 0,0001 a 100 mg/kg (peso corporal), y preferiblemente 0,001 a 100 mg/kg (peso corporal). La administración se puede llevar a cabo una vez al día o en dosis divididas cada día por vía oral o parenteral.

Dependiendo del método de administración, la composición farmacéutica según la presente invención puede contener el compuesto representado mediante la Fórmula Química 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad del 0,001 al 99% en peso, preferiblemente 0,01 al 60% en peso.

La composición farmacéutica de la presente invención se puede administrar a mamíferos tales como una rata, ratón, animal doméstico, ser humano o similares, por diversas vías. La administración se puede llevar a cabo mediante todos los métodos posibles, por ejemplo, administración oral, rectal, intravenosa, intramuscular, subcutánea, intra-endometrial o inyección intracerebroventricular.

Efectos ventajosos

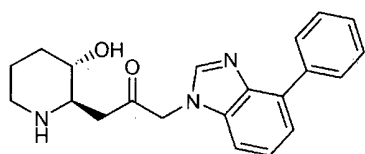
Como se expuso anteriormente, el compuesto representado mediante la Fórmula Química 1 según la presente invención puede inhibir la actividad enzimática de PRS, y por tanto se puede usar de manera eficaz en la prevención o el tratamiento de enfermedades provocadas por una anomalía en una actividad de PRS (prolil-tARN sintetasa), por ejemplo, cánceres, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunitarias y fibrosis.

Descripción detallada de las realizaciones

A continuación, la presente invención se describirá con más detalle por medio de ejemplos. Sin embargo, estos ejemplos se proporcionan solamente como ilustración de la presente invención, y no se debería considerar que se limite el alcance de la presente invención a estos ejemplos.

El alcance de la invención se define mediante las reivindicaciones adjuntas. Cualquier ejemplo que no se halle dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas se proporciona con fines de referencia.

Ejemplo 1: Preparación de 1-((2R,3S)-3-hidroxi-piperidin-2-il)-3-(4-fenil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)propan-2-ona



Etapa 1-1: Preparación de (2R,3S)-2-(3-bromo-2-hidroxi-propil)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo

Se disolvió (2R,3S)-2-(3-bromo-2-oxopropil)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo (5 g, 10,32 mmol) en un disolvente mixto de metanol y tetrahidrofurano (1:1) (20 mL, 0,5 M), y después se enfrió a 0 °C. Después se le añadió borohidruro sódico (390 mg, 10,32 mmol) y se agitó a 0 °C durante 30 minutos. La temperatura se elevó a temperatura ambiente y la mezcla se agitó adicionalmente durante 12 horas. Cuando se completó la reacción, las reacciones posteriores se llevaron a cabo sin procedimientos de aislamiento ni purificación.

Etapa 1-2: Preparación de (2R,3S)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(oxiren-2-ilmetil)piperidin-1-carboxilato de bencilo

Se añadió hidróxido potásico (203 mg, 3,61 mmol) disuelto en una pequeña cantidad de agua a una disolución de reacción de (2R,3S)-2-(3-bromo-2-hidroxi-propil)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo obtenida en la Etapa 1-1, y después se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Cuando se completó la reacción, se eliminó el disolvente, y la mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo y después se lavó con una disolución saturada de cloruro sódico. Se recogió la capa orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y después se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:acetato de etilo = 4: 1) para proporcionar el compuesto del título (3,4 g, rendimiento de las dos etapas: 81%).

Etapa 1-3: Preparación de (2R,3S)-2-(3-azido-2-hidroxiopropil)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo

5 El (2R,3S)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(oxiren-2-ilmetil)piperidin-1-carboxilato de bencilo (3,4 g, 8,38 mmol) obtenido en la Etapa 1-2 se disolvió en un disolvente mixto de metanol y agua (8:1) (90 mL, 0,09 mmol), a lo que se añadió azida sódica (2,7 g, 41,92 mmol) y cloruro amónico (1,3 g, 25,15 mmol), y después se agitó a reflujo a 70 °C durante 6 horas. Cuando se completó la reacción, la mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo y después se lavó con una disolución saturada de cloruro sódico. Se recogió la capa orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y después se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:acetato de etilo = 3 : 1) para proporcionar el compuesto del título (3,8 g, rendimiento: 98%).

10 Etapa 1-4: Preparación de (2R,3S)-2-(3-amino-2-hidroxiopropil)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo

15 El (2R,3S)-2-(3-azido-2-hidroxiopropil)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo (1,5 g, 3,34 mmol) obtenido en la Etapa 1-3 se disolvió en un disolvente mixto de tetrahidrofurano y agua (8:2) (50 mL, 0,08 M), a lo que se añadió trifenil fosfina (1,8 g, 6,69 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Cuando se completó la reacción, la mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una disolución saturada de cloruro sódico. Se recogió la capa orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y después se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna (diclorometano:metanol = 9: 1) para proporcionar el compuesto del título (1,2 g, rendimiento: 81%).

20 Etapa 1-5: Preparación de (2R,3S)-2-(3-((3-bromo-2-nitrofenil)amino)-2-hidroxiopropil)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo

25 El (2R,3S)-2-(3-amino-2-hidroxiopropil)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo (120 mg, 0,27 mmol) obtenido en la Etapa 1-4 se disolvió en N,N-dimetilformamida (1 mL, 0,3 M), a lo que se añadió 1-bromo-3-fluoro-2-nitrobenceno (59 mg, 0,27 mmol) y diisopropil etil amina (94 mg, 0,54 mmol), y después se agitó a reflujo a 80 °C durante 6 horas. Cuando se completó la reacción, se eliminó el disolvente y la mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una disolución saturada de cloruro sódico. Se recogió la capa orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y después se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:acetato de etilo = 2:1) para proporcionar el compuesto del título (120 mg, rendimiento: 71%).

Etapa 1-6: Preparación de (2R,3S)-2-(3-((2-amino-2-bromofenil)amino)-2-hidroxiopropil)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo

30 El (2R,3S)-2-(3-((3-bromo-2-nitrofenil)amino)-2-hidroxiopropil)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo (120 mg, 0,19 mmol) obtenido en la Etapa 1-5 se disolvió en metanol (6 mL, 0,03 M), a lo que se añadió una cantidad adecuada de níquel Raney. Después de conectar un globo de hidrógeno, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Cuando se completó la reacción, la disolución de reacción se filtró con celita y se concentró a presión reducida. Las reacciones posteriores se llevaron a cabo sin procedimiento de purificación.

35 Etapa 1-7: Preparación de (2R,3S)-2-(3-((4-bromo-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-hidroxiopropil)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo

40 El (2R,3S)-2-(3-((2-amino-2-bromofenil)amino)-2-hidroxiopropil)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo (120 mg, 0,20 mmol) obtenido en la Etapa 1-6 se disolvió en tolueno (1 mL, 0,3 M), a lo que se añadió ácido para-toluensulfónico (7 mg, 0,04 mmol) y ortoformiato de trietilo (100 µL, 0,42 mmol), y después se agitó a 40 °C durante 12 horas. Cuando se completó la reacción, la mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una disolución saturada de cloruro sódico. Se recogió la capa orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida, y después se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:acetato de etilo = 1:2) para proporcionar el compuesto del título (64 mg, rendimiento: 55%).

45 Etapa 1-8: Preparación de (2R,3S)-2-(3-(4-bromo-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-oxopropil)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo

50 El (2R,3S)-2-(3-((4-bromo-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-hidroxiopropil)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo (64 mg, 0,11 mmol) obtenido en la Etapa 1-7 se disolvió en diclorometano (1 mL, 0,1 M), a lo que se añadió peryodinato de Dess-Martin (54 mg, 0,13 mmol) y después se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Cuando se completó la reacción, la mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una disolución saturada de cloruro sódico. Se recogió la capa orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida, y después se purificó mediante cromatografía en columna (diclorometano:metanol = 15:1) para proporcionar el compuesto del título (49 mg, rendimiento: 77%).

Etapa 1-9: Preparación de (2R,3S)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(2-oxo-3-(4-fenil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)propil)piperidin-1-carboxilato de bencilo

55

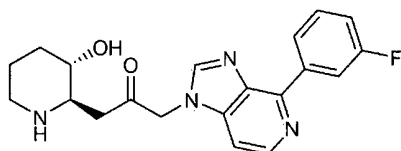
5 El (2R,3S)-2-(34-bromo-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-oxopropil)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo (49 mg, 0,08 mmol) obtenido en la Etapa 1-8 se disolvió en N,N-dimetilformamida (3 mL, 0,03 M), a lo que se añadió ácido fenilborónico (15 mg, 0,12 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (19 mg, 0,02 mmol) y disolución acuosa de carbonato sódico 2 M (300 μ L, 0,3 M), y se agitó a 120 °C durante 45 minutos mediante el uso de un aparato de microondas. Cuando se completó la reacción, la mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una disolución saturada de cloruro sódico. Se recogió la capa orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida, y después se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo al 100%) para proporcionar el compuesto del título (42 mg, rendimiento: 85%).

Etapa 1-10: Preparación de 1-((2R,3S)-3-hidroxi-piperidin-2-il)-3-(4-fenil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)propan-2-ona

10 El (2R,3S)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(2-oxo-3-(4-fenil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)propil)piperidin-1-carboxilato de bencilo (42 mg, 0,07 mmol) obtenido en la Etapa 1-9 se disolvió en una disolución de cloruro de hidrógeno 6 N (2 mL, 0,04 M) y después se agitó a reflujo durante 1 hora. Cuando la reacción se completó, la disolución de reacción se enfrió a 0 °C, se neutralizó (pH 7) con carbonato potásico, y se extrajo con una disolución mixta de cloroformo y una pequeña cantidad de acetona. La capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida, y después se recristalizó con éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (17 mg, rendimiento: 70%).

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆): R 8,01 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,43 (m, 3H), 7,23 (m, 3H), 6,99 (d, 1H), 4,82 (dd, 2H), 4,64 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,68 (d, 1H), 2,25 (m, 1H), 2,22 (m, 2H), 1,78 (m, 1H), 1,68 (m, 1H), 1,48 (m, 1H), 1,25 (m, 1H), 1,12 (m, 1H).

20 Ejemplo 2: Preparación de 1-(4-(3-fluorofenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxi-piperidin-2-il)propan-2-ona



Etapa 2-1: Preparación de (2R,3S)-3-(3-(4-bromo-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)-2-oxopropil)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo

25 Se disolvió 4-bromo-1H-imidazo[4,5-c]piridina (204 mg, 1,03 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 mL, 0,25 M), a lo que se añadió carbonato potásico (285 mg, 2,06 mmol) y después se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después, se le añadió (2R,3S)-2-(3-bromo-2-oxopropil)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo (500 mg, 1,03 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Cuando se completó la reacción, se eliminó el disolvente y la mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una disolución saturada de cloruro sódico. Se recogió la capa orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida, y después se purificó mediante cromatografía en columna (diclorometano:metanol = 10:1) para proporcionar el compuesto del título (554 mg, rendimiento: 89%).

Etapa 2-2: Preparación de (2R,3S)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(3-(4-(3-fluorofenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)-2-oxopropil)piperidin-1-carboxilato de bencilo

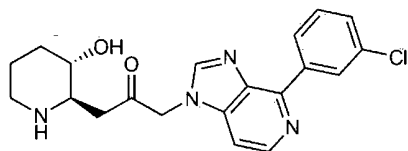
35 El (2R,3S)-3-(3-(4-bromo-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)-2-oxopropil)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo (91 mg, 0,15 mmol) obtenido en la Etapa 2-1 se disolvió en N,N-dimetilformamida (3 mL, 0,05 M), a lo que se añadió ácido (3-fluorofenil)borónico (31 mg, 0,23 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (35 mg, 0,03 mmol) y carbonato sódico 2 M (0,3 mL, 0,61 mmol) de manera secuencial, y después se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Después, la mezcla se hizo reaccionar a 130 °C durante 45 minutos mediante el uso de un microondas. Cuando se completó la reacción, se eliminó el disolvente y la mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una disolución saturada de cloruro sódico. Se recogió la capa orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida, y después se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:acetato de etilo = 1:2) para proporcionar el compuesto del título (61 mg, rendimiento: 65%).

45 Etapa 2-3: Preparación de 1-(4-(3-fluorofenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxi-piperidin-2-il)propan-2-ona

50 El (2R,3S)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(3-(4-(3-fluorofenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)-2-oxopropil)piperidin-1-carboxilato de bencilo (61 mg, 0,10 mmol) obtenido en la Etapa 2-2 se disolvió en una disolución de cloruro de hidrógeno 6 N (3 mL, 0,03 M), y después se agitó a reflujo durante 1 hora. Cuando se completó la reacción, la disolución de reacción se enfrió a 0 °C, se neutralizó (pH 7) con carbonato potásico y después se extrajo con una disolución mixta de cloroformo y una pequeña cantidad de acetona. La capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida, y después se recristalizó con éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (19 mg, rendimiento: 52%).

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,64 (d, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,56-7,61 (m, 2H), 7,29-7,32 (m, 1H), 5,46 (m, 2H), 5,01 (s, 1H), 3,12 (bs, 1H), 3,00 (dd, 1H), 2,89 (d, 1H), 2,81 (s, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,63 (d, 1H), 1,23-1,46 (m, 3H).

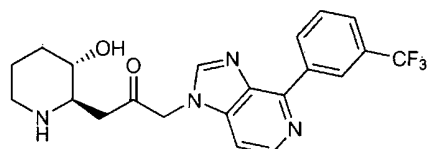
5 Ejemplo 3: Preparación de 1-(4-(3-clorofenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)propan-2-ona



El compuesto del título (18 mg, rendimiento: 33%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 2, con la excepción de que se usó ácido (3-clorofenil)borónico en vez de ácido (3-fluorofenil)borónico.

10 $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,86 (s, 1H), 8,74 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,52-7,60 (m, 3H), 5,42 (m, 2H), 4,92 (s, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,98 (dd, 1H), 2,86 (d, 1H), 2,73 (m, 1H), 1,61 (d, 1H), 1,24-1,43 (m, 3H).

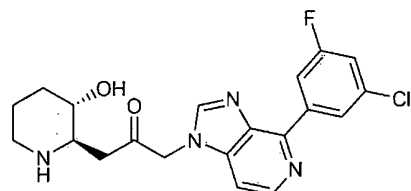
Ejemplo 4: Preparación de 1-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)-3-(4-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)propan-2-ona



15 El compuesto del título (22 mg, rendimiento: 39%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 2, con la excepción de que se usó ácido (3-trifluorometil)borónico en vez de ácido (3-fluorofenil)borónico.

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ 9,16 (s, 1H), 9,08 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,79-7,85 (m, 2H), 7,60 (d, 1H), 5,46 (m, 2H), 4,95 (s, 1H), 3,09 (bs, 1H), 2,99 (dd, 1H), 2,87 (d, 1H), 2,77 (s, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,62 (d, 1H), 1,27-1,44 (m, 3H).

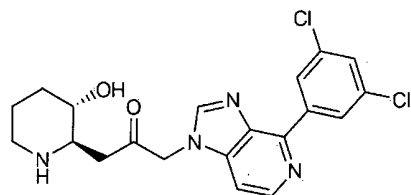
20 Ejemplo 5: Preparación de 1-(4-(3-cloro-5-fluorofenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)propan-2-ona



El compuesto del título (19 mg, rendimiento: 34%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 2, con la excepción de que se usó ácido (3-cloro-5-fluorometil)borónico en vez de ácido (3-fluorofenil)borónico.

25 $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,78 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,55 (m, 1H), 5,46 (m, 1H), 4,92 (m, 1H), 3,09 (m, 1H), 2,98 (dd, 1H), 2,86 (d, 1H), 2,74 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,61 (d, 1H), 1,25-1,40 (m, 3H).

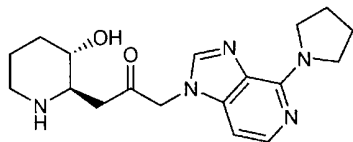
Ejemplo 6: Preparación de 1-(4-(3,5-diclorofenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)propan-2-ona



30 El compuesto del título (20 mg, rendimiento: 36%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 2, con la excepción de que se usó ácido (3,5-diclorofenil)borónico en vez de ácido (3-fluorofenil)borónico.

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,85 (d, 2H), 8,47 (d, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 5,46 (m, 2H), 4,93 (bs, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,98 (dd, 1H), 2,86 (d, 1H), 2,75 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,61 (d, 1H), 1,25-1,41 (m, 3H).

Ejemplo 7: Preparación de 1-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)-3-(4-(pirrolidin-1-il)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)propan-2-ona



5 Etapa 7-1: Preparación de (2R,3S)-2-(3-(4-bromo-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)-2-oxopropil)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo

El compuesto del título (554 mg, rendimiento: 89%) se obtuvo a partir de 4-bromo-1H-imidazo[4,5-c]piridina (204 mg, 1,03 mmol), de la misma manera que en la Etapa 2-1 del Ejemplo 2.

10 Etapa 7-2: Preparación de (2R,3S)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(3-(4-(pirrolidin-1-il)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)-2-oxopropil)piperidin-1-carboxilato de bencilo

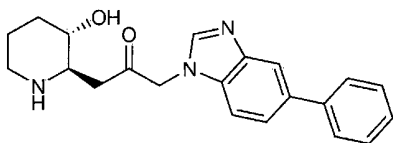
15 El (2R,3S)-2-(3-(4-bromo-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)-2-oxopropil)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo (100 mg, 0,17 mmol) obtenido en la Etapa 7-1 se disolvió en etanol (3 mL, 0,05 M), a lo que se añadió pirrolidina (27 μL , 0,33 mmol) y trietilamina (93 μL , 0,66 mmol) de manera secuencial, y después se agitó a reflujo a 80 °C durante 72 horas. Cuando se completó la reacción, se eliminó el disolvente y la mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una disolución saturada de cloruro sódico. Se recogió la capa orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida, y después se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:acetato de etilo = 1:2) para proporcionar el compuesto del título (88 mg, rendimiento: 89%).

20 Etapa 7-3: Preparación de (2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)-3-(4-(pirrolidin-1-il)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)propan-2-ona

25 El (2R,3S)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(3-(4-(pirrolidin-1-il)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)-2-oxopropil)piperidin-1-carboxilato de bencilo (88 mg, 0,15 mmol) obtenido en la Etapa 7-2 se disolvió en una disolución de ácido clorhídrico 6 N (3 mL, 0,05 M) y después se agitó a reflujo durante 1 hora. Cuando se completó la reacción, la disolución de reacción se enfrió a 0 °C, se neutralizó (pH 7) con carbonato potásico y después se extrajo con una disolución mixta de cloroformo y una pequeña cantidad de acetona. La capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida, y después se recrystalizó con éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (23 mg, rendimiento: 45%).

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ 7,87 (s, 1H), 8,73 (d, 1H), 6,65 (d, 1H), 5,25 (m, 2H), 4,97 (s, 1H), 3,84 (s, 4H), 3,23 (s, 1H), 2,87-3,09 (m, 2H), 2,78 (s, 1H), 1,94 (m, 5H), 1,64 (d, 1H), 1,42 (m, 1H), 1,31 (s, 2H).

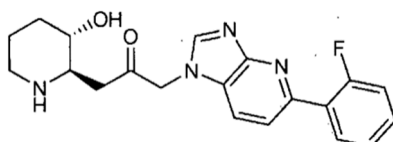
30 Ejemplo 8: Preparación de 1-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)-3-(5-fenil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)propan-2-ona



El compuesto del título (25 mg, rendimiento: 81%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1, con la excepción de que se usó 4-bromo-1-fluoro-2-nitrobenceno en vez de 1-bromo-3-fluoro-2-nitrobenceno en la Etapa 1-5 del Ejemplo 1.

35 $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,08 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,69 (d, 2H), 7,52 (d, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,33 (m, 1H), 5,34 (dd, 2H), 4,85 (d, 1H), 3,16 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,38 (m, 2H), 1,89 (m, 1H), 1,56 (m, 1H), 1,35 (m, 1H), 1,22 (m, 1H)

Ejemplo 9: Preparación de 1-(5-(2-fluorofenil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona



40

Etapa 9-1: Preparación de (2R,3S)-2-(3-(5-bromo-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-2-oxopropil)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo

Se disolvió 5-bromo-1H-imidazo[4,5-b]piridina (245 mg, 1,24 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 mL, 0,25 M), a lo que se añadió carbonato potásico (324 mg, 2,48 mmol) y después se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después, se le añadió (2R,3S)-2-(3-bromo-2-oxopropil)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo (600 mg, 1,24 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Cuando se completó la reacción, se eliminó el disolvente y la mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una disolución saturada de cloruro sódico. Se recogió la capa orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida, y después se purificó mediante cromatografía en columna (diclorometano:metanol = 10:1) para proporcionar el compuesto del título (300 mg, rendimiento: 40%).

Etapa 9-2: Preparación de (2R,3S)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(3-(5-(2-fluorofenil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-2-oxopropil)piperidin-1-carboxilato de bencilo

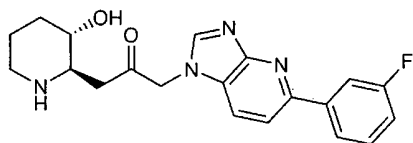
El (2R,3S)-2-(3-(5-bromo-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-2-oxopropil)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo (50 mg, 0,08 mmol) obtenido en la Etapa 9-1 se disolvió en N,N-dimetilformamida (2 mL, 0,05 M), a lo que se añadió ácido (2-fluorofenil)borónico (18 mg, 0,13 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (20 mg, 0,02 mmol) y carbonato sódico 2 M (0,2 mL, 0,33 mmol) de manera secuencial, y después se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Después, la mezcla se hizo reaccionar a 150 °C durante 30 minutos mediante el uso de un microondas. Cuando se completó la reacción, se eliminó el disolvente y la mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una disolución saturada de cloruro sódico. Se recogió la capa orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida, y después se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:acetato de etilo = 1:2) para proporcionar el compuesto del título (40 mg, rendimiento: 78%).

Etapa 9-3: Preparación de 1-(5-(2-fluorofenil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxi-piperidin-2-il)propan-2-ona

El (2R,3S)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(3-(5-(2-fluorofenil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-2-oxopropil)piperidin-1-carboxilato de bencilo (40 mg, 0,06 mmol) obtenido en la Etapa 9-2 se disolvió en una disolución de cloruro de hidrógeno 6 N (3 mL, 0,02 M) y después se agitó a reflujo durante 1 hora. Cuando se completó la reacción, la disolución de reacción se enfrió a 0 °C, se neutralizó (pH 7) con carbonato potásico y después se extrajo con una disolución mixta de cloroformo y una pequeña cantidad de acetona. La capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida, y después se recristalizó con éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (17 mg, rendimiento: 70%).

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,36 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,94 (t, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,53 (m, 2H), 5,40 (dd, 2H), 4,86 (d, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,95 (dd, 1H), 2,83 (d, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,42 (m, 1H), 2,39 (m, 1H), 1,92 (d, 1H), 1,59 (d, 1H), 1,35 (m, 1H), 1,23 (m, 1H).

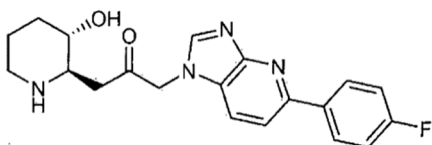
Ejemplo 10: Preparación de 1-(5-(3-fluorofenil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxi-piperidin-2-il)propan-2-ona



El compuesto del título (18 mg, rendimiento: 72%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 9, con la excepción de que se usó ácido (3-fluorofenil)borónico en vez de ácido (2-fluorofenil)borónico.

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,34 (s, 1H), 7,99 (t, 2H), 7,93 (m, 2H), 7,54 (dd, 1H), 7,23 (dt, 1H), 5,40 (dd, 2H), 4,85 (d, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,95 (dd, 1H), 2,83 (d, 1H), 2,69 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,38 (t, 1H), 1,92 (d, 1H), 1,59 (d, 1H), 1,35 (m, 1H), 1,25 (m, 1H).

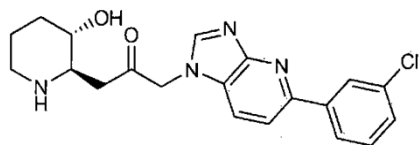
Ejemplo 11: Preparación de 1-(5-(4-fluorofenil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxi-piperidin-2-il)propan-2-ona



El compuesto del título (17 mg, rendimiento: 70%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 9, con la excepción de que se usó ácido (4-fluorofenil)borónico en vez de ácido (2-fluorofenil)borónico.

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,32 (s, 1H), 8,17 (m, 2H), 7,89 (dd, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,33 (m, 2H), 5,39 (dd, 2H), 4,84 (d, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,95 (dd, 1H), 2,83 (d, 1H), 2,69 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 1,92 (d, 1H), 1,59 (d, 1H), 1,35 (m, 1H), 1,25 (m, 1H).

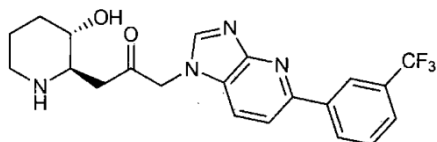
5 Ejemplo 12: Preparación de 1-(5-(3-clorofenil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona



El compuesto del título (19 mg, rendimiento: 80%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 9, con la excepción de que se usó ácido (3-clorofenil)borónico en vez de ácido (2-clorofenil)borónico.

10 $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,35 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,52 (t, 1H), 7,47 (d, 1H), 5,40 (dd, 2H), 4,85 (d, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,94 (dd, 1H), 2,83 (d, 1H), 2,69 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 1,92 (d, 1H), 1,59 (d, 1H), 1,35 (m, 1H), 1,25 (m, 1H).

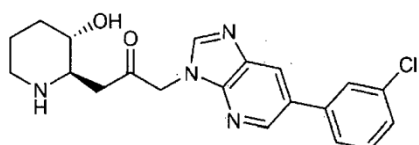
Ejemplo 13: Preparación de 1-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)-3-(5-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)propan-2-ona



15 El compuesto del título (20 mg, rendimiento: 75%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 9, con la excepción de que se usó ácido 3-(trifluorometil)fenil)borónico en vez de ácido (2-fluorofenil)borónico.

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,47 (s, 1H), 8,43 (m, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,04 (m, 2H), 7,74 (m, 2H), 5,42 (dd, 2H), 4,84 (d, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,96 (dd, 1H), 2,83 (d, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,44 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 1,92 (d, 1H), 1,59 (d, 1H), 1,35 (m, 1H), 1,25 (m, 1H).

20 Ejemplo 14: Preparación de 1-(6-(3-clorofenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona



Etapa 14-1: Preparación de (2R,3S)-2-(3-(6-bromo-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-2-oxopropil)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo

25 Se disolvió 6-bromo-3H-imidazo[4,5-b]piridina (204 mg, 1,03 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 mL, 0,34 M), a lo que se añadió carbonato potásico (285 mg, 2,06 mmol) y después se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después, se le añadió (2R,3S)-2-(3-bromo-2-oxopropil)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo (500 mg, 1,03 mmol) a temperatura ambiente durante 3 horas. Cuando se completó la reacción, se eliminó el disolvente y la mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una disolución saturada de cloruro sódico. Se recogió la capa orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida, y después se purificó mediante cromatografía en columna (diclorometano:metanol = 10:1) para proporcionar el compuesto del título (266 mg, rendimiento: 43%).

Etapa 14-2: Preparación de (2R,3S)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(3-(6-(3-clorofenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-2-oxopropil)piperidin-1-carboxilato de bencilo

35 El (2R,3S)-2-(3-(6-bromo-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-2-oxopropil)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo (75 mg, 0,13 mmol) obtenido en la Etapa 14-1 se disolvió en N,N-dimetilformamida (2 mL, 0,07 M), a lo que se añadió ácido (3-clorofenil)bórico (29 mg, 0,19 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (30 mg, 0,03 mmol) y carbonato sódico 2 M (0,25 mL, 0,5 mmol) de manera secuencial, y después se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Después, la mezcla se hizo reaccionar a 150 °C durante 30 minutos mediante el uso de un microondas. Cuando se completó la reacción, se eliminó el disolvente y la mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una disolución saturada de cloruro sódico. Se recogió la capa orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se

40

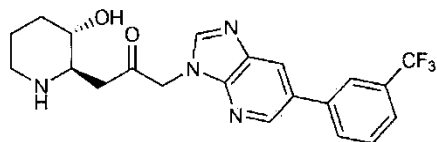
concentró a presión reducida, y después se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:acetato de etilo = 1:2) para proporcionar el compuesto del título (62 mg, rendimiento: 78%).

Etapa 14-3: 1-(6-(3-clorofenil)-3H-imidazo[4,5b]piridin-3-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxi-piperidin-2-il)propan-2-ona

5 El (2R,3S)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(3-(6-(3-clorofenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-2-oxopropil)piperidin-1-carboxilato de bencilo (62 mg, 0,1 mmol) obtenido en la Etapa 14-2 se disolvió en una disolución de cloruro de hidrógeno 6 N (3 mL, 0,03 M), y después se agitó a reflujo durante 1 hora. Cuando se completó la reacción, la disolución de reacción se enfrió a 0 °C, se neutralizó (pH 7) con carbonato potásico y después se extrajo con una disolución mixta de cloroformo y una pequeña cantidad de acetona. La capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida, y después se recrystalizó con éter dietílico para proporcionar el
10 compuesto del título (28 mg, rendimiento: 75%).

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,65 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,44 (d, 1H), 5,36 (dd, 2H), 4,79 (d, 1H), 2,99 (m, 2H), 2,81 (d, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,47 (m, 1H), 2,37 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,58 (d, 1H), 1,35 (m, 1H), 1,24 (m, 1H).

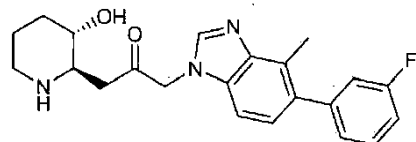
15 Ejemplo 15: Preparación de 1-((2R,3S)-3-hidroxi-piperidin-2-il)-3-(6-(3-(trifluorometil)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)propan-2-ona



El compuesto del título (33 mg, rendimiento: 76%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 14, con la excepción de que se usó ácido (3-(trifluorometil)fenil)borónico en vez de ácido (3-clorofenil)borónico.

20 ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,70 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,09 (m, 2H), 7,75 (m, 1H), 5,37 (dd, 2H), 4,80 (d, 1H), 3,00 (m, 2H), 2,82 (d, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,51 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,59 (d, 1H), 1,35 (m, 1H), 1,26 (m, 1H).

Ejemplo 16: Preparación de 1-(5-(3-fluorofenil)-4-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxi-piperidin-2-il)propan-2-ona



25 Etapa 16-1: Preparación de (2R,3S)-2-(3-(5-bromo-4-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-oxopropil)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo

Se disolvió 5-bromo-4-metil-1H-benzo[d]imidazol (86,53 mg, 0,41 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 mL, 0,20 M), a lo que se añadió carbonato potásico (114,09 mg, 0,83 mmol) y después se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después, se le añadió (2R,3S)-2-(3-bromo-2-oxopropil)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo (200 mg, 0,41 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Cuando se completó la reacción, se eliminó el disolvente y la mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una disolución saturada de cloruro sódico. Se recogió la capa orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida, y después se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:acetato de etilo = 5:1) para proporcionar el compuesto del título (217 mg, rendimiento: 86%).

35 Etapa 16-2: Preparación de (2R,3S)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(3-(5-(3-fluorofenil)-4-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-oxopropil)piperidin-1-carboxilato de bencilo

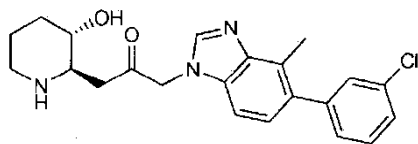
40 El (2R,3S)-2-(3-(5-bromo-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-oxopropil)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo (50 mg, 0,08 mmol) obtenido en la Etapa 16-1 se disolvió en N,N-dimetilformamida (1,5 mL, 0,05 M), a lo que se añadió ácido (3-fluorofenil)borónico (16,79 mg, 0,12 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (23,11 mg, 0,02 mmol), y carbonato sódico 2 M (0,3 mL, 0,27 mmol) de manera secuencial, y después se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Después, la mezcla se hizo reaccionar a 130 °C durante 45 minutos mediante el uso de un microondas. Cuando se completó la reacción, se eliminó el disolvente y la mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una disolución saturada de cloruro sódico. Se recogió la capa orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida, y después se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:acetato de etilo = 1:3) para proporcionar el compuesto del título (36,3 mg, rendimiento: 72%).

Etapa 16-3: Preparación de 1-(5-(3-fluorofenil)-4-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona

El (2R,3S)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(3-(5-(3-fluorofenil)-4-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-oxopropil)piperidin-1-carboxilato de bencilo (36,3 mg, 0,06 mmol) obtenido en la Etapa 16-2 se disolvió en una disolución de cloruro de hidrógeno 6 N (2 mL, 0,03 M), y después se agitó a reflujo durante 1 hora. Cuando se completó la reacción, la disolución de reacción se enfrió a 0 °C, se neutralizó (pH 7) con carbonato potásico y después se extrajo con una disolución mixta de cloroformo y una pequeña cantidad de acetona. La capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida, y después se recrystalizó con éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (11 mg, rendimiento: 48%).

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,08 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,23-7,12 (m, 3H), 7,10 (s, 1H), 5,38-5,30 (m, 2H), 4,82 (d, 1H), 3,33 (s, 1H), 2,96 (d, 1H), 2,84 (d, 2H), 2,81 (s, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,06 (s, 1H), 1,90 (d, 1H), 1,58 (d, 1H), 1,38-1,26 (m, 1H).

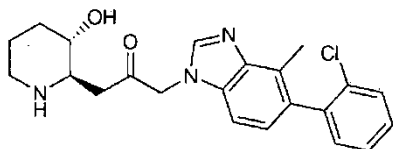
Ejemplo 17: Preparación de 1-(5-(3-clorofenil)-4-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona



El compuesto del título (11 mg, rendimiento: 55%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 16, con la excepción de que se usó ácido (3-clorofenil)borónico en vez de ácido (3-fluorofenil)borónico.

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,08 (s, 1H), 7,50-7,43 (m, 3H), 7,37-7,34 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 5,39-5,30 (m, 2H), 4,81 (d, 1H), 3,01 (s, 1H), 2,96-2,92 (dd, 1H), 2,81 (d, 2H), 2,65 (d, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,05 (s, 1H), 1,90 (d, 1H), 1,57 (d, 1H), 1,38-1,26 (m, 1H).

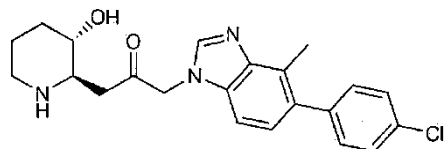
Ejemplo 18: Preparación de 1-(5-(2-clorofenil)-4-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona



El compuesto del título (4,0 mg, rendimiento: 14,8%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 16, con la excepción de que se usó ácido (2-clorofenil)borónico en vez de ácido (3-fluorofenil)borónico.

¹H-RMN (500 MHz, MeOD): δ 8,11 (s, 1H), 7,65-7,62 (m, 1H), 7,57-7,50 (m, 1H), 7,37-7,28 (m, 3H), 7,04 (d, 1H), 3,49-3,48 (m, 1H), 3,11 (d, 1H), 3,00-2,98 (m, 1H), 2,62 (t, 1H), 2,57-2,55 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,04 (d, 1H), 1,77 (d, 1H), 1,58-1,56 (m, 1H), 1,42-1,40 (m, 1H).

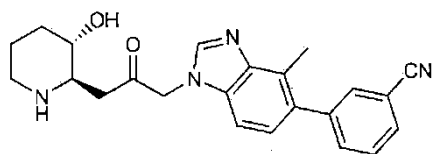
Ejemplo 19: Preparación de 1-(5-(4-clorofenil)-4-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona



El compuesto del título (4,0 mg, rendimiento: 15,4%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 16, con la excepción de que se usó ácido (4-clorofenil)borónico en vez de ácido (3-fluorofenil)borónico.

¹H-RMN (500 MHz, MeOD): δ 8,10 (s, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,34-7,32 (m, 3H), 7,15 (d, 1H), 3,48-3,44 (m, 1H), 3,16-3,07 (m, 1H), 2,93 (s, 1H), 2,86 (d, 1H), 2,53 (t, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,03 (d, 1H), 1,73 (d, 1H), 1,55-1,53 (m, 1H), 1,39-1,37 (m, 1H).

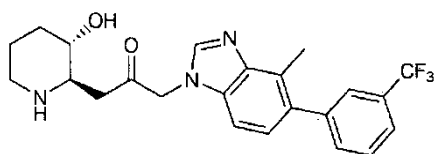
Ejemplo 20: Preparación de 3-(1-(3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)-2-oxopropil)-4-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)benzonitrilo



El compuesto del título (3,5 mg, rendimiento: 20,8%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 16, con la excepción de que se usó ácido (3-cianofenil)borónico en vez de ácido (3-fluorofenil)borónico.

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, MeOD): δ 8,12 (s, 1H), 7,72-7,56 (m, 4H), 7,36 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 3,49-3,45 (m, 1H), 3,16-3,08 (m, 1H), 2,94 (s, 1H), 2,88 (d, 1H), 2,60-2,55 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,04 (d, 1H), 1,73 (d, 1H), 1,56-1,53 (m, 1H), 1,40-38 (m, 1H).

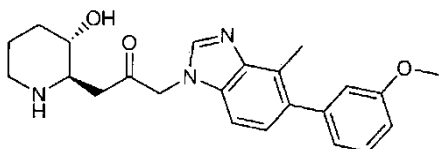
Ejemplo 21: Preparación de 1-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)-3-(4-metil-5-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)propan-2-ona



- 10 El compuesto del título (8,6 mg, rendimiento: 38,2%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 16, con la excepción de que se usó ácido (3-(trifluorometil)fenil)borónico en vez de ácido (3-fluorofenil)borónico.

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, MeOD): δ 8,12 (s, 1H), 7,65-7,61 (m, 4H), 7,36 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 3,22-3,07 (m, 2H), 2,92 (d, 2H), 2,87-2,84 (m, 2H), 2,57-2,55 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,04 (d, 1H), 1,72 (d, 1H), 1,54-1,52 (m, 1H), 1,41-1,36 (m, 1H).

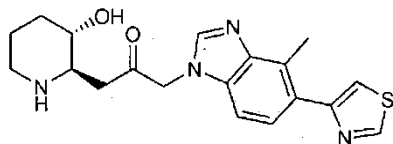
- 15 Ejemplo 22: Preparación de 1-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)-3-(5-(3-metoxifenil)-4-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)propan-2-ona



El compuesto del título (5,0 mg, rendimiento: 33,5%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 16, con la excepción de que se usó ácido (3-metoxifenil)borónico en vez de ácido (3-fluorofenil)borónico.

- 20 $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, MeOD): δ 8,09 (s, 1H), 7,35-7,29 (m, 2H), 7,16 (d, 1H), 6,91-6,87 (m, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,51-3,44 (m, 1H), 3,23-3,07 (m, 1H), 2,93 (d, 1H), 2,88-2,87 (m, 1H), 2,59-2,54 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,03 (d, 1H), 1,73 (d, 1H), 1,55-1,52 (m, 1H), 1,41-1,37 (m, 1H).

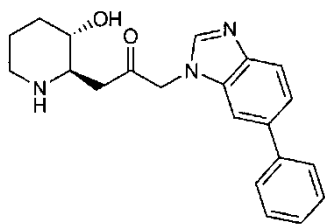
Ejemplo 23: Preparación de 1-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)-3-(4-metil-5-(tiazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)propan-2-ona



- 25 El compuesto del título (10 mg, rendimiento: 50%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 16, con la excepción de que se usó ácido (tiazol-4-il)borónico en vez de ácido (3-fluorofenil)borónico.

- 30 $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8,00 (s, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,09 (t, 1H), 6,99 (d, 1H), 5,29 (m, 2H), 4,82 (d, 1H), 3,01 (m, 1H), 2,92 (dd, 1H), 2,82 (d, 1H), 2,67 (d, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,41 (m, 2H), 1,90 (d, 1H), 1,58 (d, 1H), 1,21-1,37 (m, 2H).

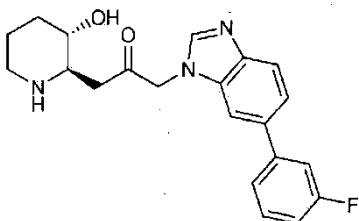
Ejemplo 24: Preparación de 1-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)-3-(6-fenil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)propan-2-ona



El compuesto del título (22 mg, rendimiento: 75%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1, con la excepción de que se usó 4-bromo-1-fluoro-2-nitrobenzoceno en vez de 4-bromo-3-fluoro-2-nitrobenzoceno en la Etapa 1-5 del Ejemplo 1.

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,06 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,66 (m, 3H), 7,52 (m, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,33 (m, 1H), 5,37 (d, 2H), 4,92 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,36 (m, 2H), 1,85 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 1,36 (m, 1H), 1,22 (m, 1H)

Ejemplo 25: Preparación de 1-(6-(3-fluorofenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-yl)propan-2-ona

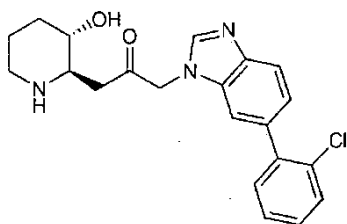


10

El compuesto del título (19 mg, rendimiento: 77%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1, con la excepción de que se usó 4-bromo-2-fluoro-1-nitrobenzoceno en vez de 1-bromo-3-fluoro-2-nitrobenzoceno en la Etapa 1-5 del Ejemplo 1, y se usó ácido (3-fluorofenil)borónico en vez de ácido fenilborónico en la Etapa 1-9 del Ejemplo 1.

- 15 $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,10 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,51 (m, 2H), 7,17 (m, 1H), 5,38 (dd, 2H), 4,82 (m, 1H), 3,01 (m, 1H), 2,98 (dd, 1H), 2,82 (d, 1H), 2,69 (m, 1H), 2,37 (m, 1H), 2,11 (m, 1H), 1,90 (d, 1H), 1,56 (m, 1H), 1,35 (m, 1H), 1,23 (m, 1H)

Ejemplo 26: Preparación de 1-(6-(2-clorofenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-yl)propan-2-ona

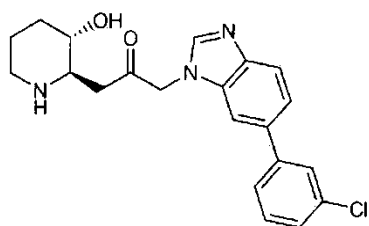


20

El compuesto del título (17 mg, rendimiento: 70%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1, con la excepción de que se usó 4-bromo-2-fluoro-1-nitrobenzoceno en vez de 1-bromo-3-fluoro-2-nitrobenzoceno en la Etapa 1-5 del Ejemplo 1, y se usó ácido (2-clorofenil)borónico en vez de ácido fenilborónico en la Etapa 1-9 del Ejemplo 1.

- 25 $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,10 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,40 (m, 3H), 7,26 (d, 1H), 5,36 (dd, 2H), 4,77 (d, 1H), 2,99 (m, 1H), 2,94 (dd, 1H), 2,75 (d, 1H), 2,66 (m, 1H), 2,43 (dd, 1H), 2,33 (t, 1H), 1,88 (d, 1H), 1,55 (d, 1H), 1,33 (m, 1H), 1,22 (m, 1H).

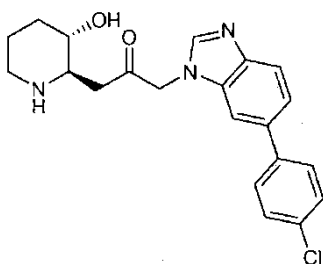
Ejemplo 27: Preparación de 1-(6-(3-clorofenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-yl)propan-2-ona



El compuesto del título (18 mg, rendimiento: 72%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1, con la excepción de que se usó 4-bromo-2-fluoro-1-nitrobenzoceno en vez de 1-bromo-3-fluoro-2-nitrobenzoceno en la Etapa 1-5 del Ejemplo 1, y se usó ácido (3-clorofenil)borónico en vez de ácido fenilborónico en la Etapa 1-9 del Ejemplo 1.

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,09 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,67 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,40 (d, 1H), 5,40 (dd, 2H), 4,83 (d, 1H), 3,01 (m, 1H), 2,89 (dd, 1H), 2,84 (d, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,36 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,59 (d, 1H), 1,37 (m, 1H), 1,24 (m, 1H).

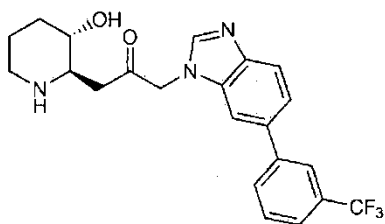
Ejemplo 28: Preparación de 1-(6-(4-clorofenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-yl)propan-2-ona



- 10 El compuesto del título (17 mg, rendimiento: 70%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1, con la excepción de que se usó 4-bromo-2-fluoro-1-nitrobenzoceno en vez de 1-bromo-3-fluoro-2-nitrobenzoceno en la Etapa 1-5 del Ejemplo 1, y se usó ácido (4-clorofenil)borónico en vez de ácido fenilborónico en la Etapa 1-9 del Ejemplo 1.

- 15 $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,08 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,71 (m, 3H), 7,52 (m, 3H), 5,39 (dd, 2H), 4,82 (d, 1H), 3,01 (m, 1H), 2,95 (dd, 1H), 2,82 (d, 1H), 2,69 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 1,92 (d, 1H), 1,59 (d, 1H), 1,36 (m, 1H), 1,25 (m, 1H).

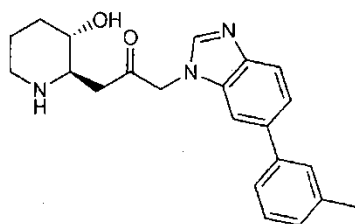
Ejemplo 29: Preparación de 1-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-yl)-3-(6-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propan-2-ona



- 20 El compuesto del título (18 mg, rendimiento: 73%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1, con la excepción de que se usó 4-bromo-2-fluoro-1-nitrobenzoceno en vez de 1-bromo-3-fluoro-2-nitrobenzoceno en la Etapa 1-5 del Ejemplo 1, y se usó ácido (3-trifluorofenil)borónico en vez de ácido fenilborónico en la Etapa 1-9 del Ejemplo 1.

- 25 $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,11 (s, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,58 (m, 1H), 5,39 (dd, 2H), 4,85 (d, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,97 (dd, 1H), 2,82 (d, 1H), 2,71 (m, 1H), 2,44 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 1,58 (d, 1H), 1,34 (m, 1H), 1,25 (m, 1H).

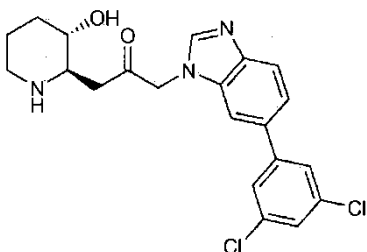
Ejemplo 30: Preparación de 1-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-yl)-3-(6-(m-tolil)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propan-2-ona



El compuesto del título (20 mg, rendimiento: 70%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1, con la excepción de que se usó 4-bromo-2-fluoro-1-nitrobenzoceno en vez de 1-bromo-3-fluoro-2-nitrobenzoceno en la Etapa 1-5 del Ejemplo 1, y se usó ácido (3-metilfenil)borónico en vez de ácido fenilborónico en la Etapa 1-9 del Ejemplo 1.

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,06 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 5,41 (dd, 2H), 4,81 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,95 (dd, 1H), 2,82 (d, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,45 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,90 (m, 1H), 1,57 (m, 1H), 1,35 (m, 1H), 1,24 (m, 1H)

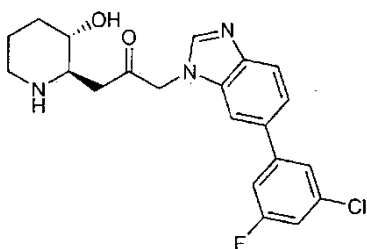
Ejemplo 31: Preparación de 1-(6-(3,5-diclorofenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona



- 10 El compuesto del título (19 mg, rendimiento: 77%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1, con la excepción de que se usó 4-bromo-2-fluoro-1-nitrobenzoceno en vez de 1-bromo-3-fluoro-2-nitrobenzoceno en la Etapa 1-5 del Ejemplo 1, y se usó ácido (3,5-diclorofenil)borónico en vez de ácido fenilborónico en la Etapa 1-9 del Ejemplo 1.

- 15 $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,12 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,73 (m, 3H), 7,59 (m, 2H), 5,41 (dd, 2H), 4,89 (d, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,99 (dd, 1H), 2,87 (d, 1H), 2,74 (m, 1H), 2,45 (m, 2H), 1,92 (d, 1H), 1,58 (d, 1H), 1,36 (m, 1H), 1,24 (m, 1H).

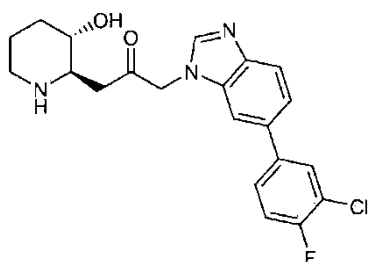
Ejemplo 32: Preparación de 1-(6-(3-cloro-5-fluorofenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona



- 20 El compuesto del título (17 mg, rendimiento: 70%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1, con la excepción de que se usó 4-bromo-2-fluoro-1-nitrobenzoceno en vez de 1-bromo-3-fluoro-2-nitrobenzoceno en la Etapa 1-5 del Ejemplo 1, y se usó ácido (3-cloro-5-fluorofenil)borónico en vez de ácido fenilborónico en la Etapa 1-9 del Ejemplo 1.

- 25 $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,21 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,39 (dd, 1H), 5,40 (dd, 2H), 4,87 (d, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,99 (dd, 1H), 2,85 (d, 1H), 2,72 (m, 1H), 2,44 (m, 2H), 1,92 (s, 1H), 1,60 (d, 1H), 1,35 (m, 1H), 1,26 (m, 1H).

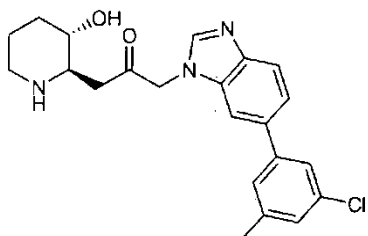
Ejemplo 33: Preparación de 1-(6-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona



El compuesto del título (18 mg, rendimiento: 74%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1, con la excepción de que se usó 4-bromo-2-fluoro-1-nitrobenceno en vez de 1-bromo-3-fluoro-2-nitrobenceno en la Etapa 1-5 del Ejemplo 1, y se usó ácido (3-cloro-4-fluorofenil)borónico en vez de ácido fenilborónico en la Etapa 1-9 del Ejemplo 1.

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,09 (s, 1H), 7,86 (m, 2H), 7,69 (m, 2H), 7,51 (m, 2H), 5,39 (dd, 2H), 4,83 (d, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,98 (dd, 1H), 2,83 (d, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,41 (m, 2H), 1,91 (d, 1H), 1,59 (d, 1H), 1,34 (m, 1H), 1,27 (m, 1H).

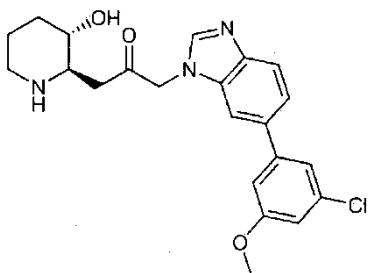
Ejemplo 34: Preparación de 1-(6-(3-cloro-5-metilfenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-yl)propan-2-ona



- 10 El compuesto del título (17 mg, rendimiento: 70%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1, con la excepción de que se usó 4-bromo-2-fluoro-1-nitrobenceno en vez de 1-bromo-3-fluoro-2-nitrobenceno en la Etapa 1-5 del Ejemplo 1, y se usó ácido (3-cloro-5-metilfenil)borónico en vez de ácido fenilborónico en la Etapa 1-9 del Ejemplo 1.

- 15 $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,09 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,51 (m, 3H), 7,23 (s, 1H), 5,38 (dd, 2H), 4,88 (d, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,89 (dd, 1H), 2,86 (d, 1H), 2,73 (m, 1H), 2,44 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,92 (d, 1H), 1,60 (d, 1H), 1,36 (m, 1H), 1,27 (m, 1H).

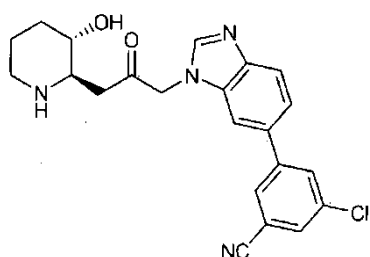
Ejemplo 35: Preparación de 1-(6-(3-cloro-5-metoxifenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-yl)propan-2-ona



- 20 El compuesto del título (19 mg, rendimiento: 75%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1, con la excepción de que se usó 4-bromo-2-fluoro-1-nitrobenceno en vez de 1-bromo-3-fluoro-2-nitrobenceno en la Etapa 1-5 del Ejemplo 1, y se usó ácido (3-cloro-5-metoxifenil)borónico en vez de ácido fenilborónico en la Etapa 1-9 del Ejemplo 1.

- 25 $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,09 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 5,40 (dd, 2H), 4,91 (d, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,06 (m, 1H), 2,96 (dd, 1H), 2,87 (d, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 1,89 (d, 1H), 1,60 (d, 1H), 1,36 (m, 1H), 1,27 (m, 1H).

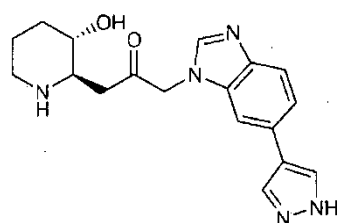
Ejemplo 36: Preparación de 3-cloro-5-(1-(3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-yl)-2-oxopropil)-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)benzocitrilo



El compuesto del título (17 mg, rendimiento: 69%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1, con la excepción de que se usó 4-bromo-2-fluoro-1-nitrobenzoceno en vez de 1-bromo-3-fluoro-2-nitrobenzoceno en la Etapa 1-5 del Ejemplo 1, y se usó ácido (3-cloro-5-cianofenil)borónico en vez de ácido fenilborónico en la Etapa 1-9 del Ejemplo 1.

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,14 (m, 3H), 7,99 (m, 2H), 7,75 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 5,39 (dd, 2H), 4,90 (d, 1H), 3,05 (m, 1H), 3,00 (dd, 1H), 2,86 (d, 1H), 2,74 (m, 1H), 2,42 (m, 1H), 1,92 (d, 1H), 1,60 (d, 1H), 1,36 (m, 1H), 1,27 (m, 1H).

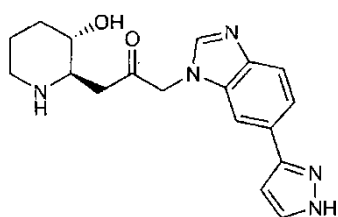
Ejemplo 37: Preparación de 1-(6-(1H-pirazol-4-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-yl)propan-2-ona



- 10 El compuesto del título (10 mg, rendimiento: 50%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1, con la excepción de que se usó 4-bromo-2-fluoro-1-nitrobenzoceno en vez de 1-bromo-3-fluoro-2-nitrobenzoceno en la Etapa 1-5 del Ejemplo 1, y se usó 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo en vez de ácido fenilborónico en la Etapa 1-9 del Ejemplo 1.

- 15 $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,10 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 5,32 (dd, 2H), 4,88 (d, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,97 (dd, 1H), 2,85 (d, 1H), 2,72 (m, 1H), 2,45 (m, 2H), 1,93 (m, 1H), 1,58 (m, 1H), 1,36 (m, 1H), 1,27 (m, 1H).

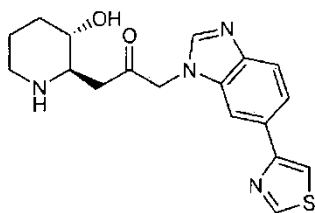
Ejemplo 38: Preparación de 1-(6-(1H-pirazol-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-yl)propan-2-ona



- 20 El compuesto del título (14 mg, rendimiento: 60%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1, con la excepción de que se usó 4-bromo-2-fluoro-1-nitrobenzoceno en vez de 1-bromo-3-fluoro-2-nitrobenzoceno en la Etapa 1-5 del Ejemplo 1, y se usó ácido (1-(terc-butoxi-carbonilo)-1H-pirazol-3-yl)borónico en vez de ácido fenilborónico en la Etapa 1-9 del Ejemplo 1.

- 25 $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,10 (s, 1H), 7,77 (m, 3H), 7,30 (m, 1H), 6,53 (d, 1H), 5,32 (dd, 2H), 4,88 (d, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,97 (dd, 1H), 2,85 (d, 1H), 2,72 (m, 1H), 2,45 (m, 2H), 1,93 (m, 1H), 1,58 (m, 1H), 1,36 (m, 1H), 1,27 (m, 1H).

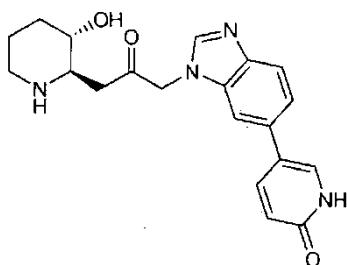
Ejemplo 39: Preparación de 1-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-yl)-3-(6-(tiazol-4-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propan-2-ona



El compuesto del título (15 mg, rendimiento: 62%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1, con la excepción de que se usó 4-bromo-2-fluoro-1-nitrobenzoceno en vez de 1-bromo-3-fluoro-2-nitrobenzoceno en la Etapa 1-5 del Ejemplo 1, y se usó ácido tiazol-4-ilborónico en vez de ácido fenilborónico en la Etapa 1-9 del Ejemplo 1.

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ 9,19 (s, 1H), 8,10 (m, 3H), 7,85 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 5,39 (dd, 2H), 4,82 (d, 1H), 3,01 (m, 1H), 2,99 (dd, 1H), 2,85 (d, 1H), 2,69 (m, 1H), 2,44 (m, 2H), 1,91 (m, 1H), 1,60 (d, 1H), 1,38 (m, 1H), 1,25 (m, 1H).

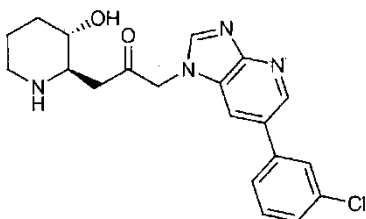
Ejemplo 40: Preparación de 5-(1-(3-((2R,3S)-3-hidroxi-piperidin-2-il)-2-oxopropil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)piridin-2(1H)-ona



- 10 El compuesto del título (13 mg, rendimiento: 55%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1, con la excepción de que se usó 4-bromo-2-fluoro-1-nitrobenzoceno en vez de 1-bromo-3-fluoro-2-nitrobenzoceno en la Etapa 1-5 del Ejemplo 1, y se usó ácido (6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)borónico en vez de ácido fenilborónico en la Etapa 1-9 del Ejemplo 1.

- 15 $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,06 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,41 (d, 1H), 6,50 (m, 1H), 5,33 (dd, 2H), 4,90 (d, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,98 (dd, 1H), 2,85 (d, 1H), 2,73 (m, 1H), 2,42 (m, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,61 (d, 1H), 1,38 (m, 1H), 1,29 (m, 1H).

Ejemplo 41: Preparación de 1-(6-(3-clorofenil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxi-piperidin-2-il)propan-2-ona



- 20 Etapa 41-1: Preparación de (2R,3S)-2-(3-(6-bromo-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-2-oxopropil)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo

- 25 Se disolvió 6-bromo-3H-imidazo[4,5-b]piridina (204 mg, 1,03 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 mL, 0,34 M), a lo que se añadió carbonato potásico (285 mg, 2,06 mmol) y después se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después, se le añadió (2R,3S)-2-(3-bromo-2-oxopropil)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo (500 mg, 1,03 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Cuando se completó la reacción, se eliminó el disolvente y la mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una disolución saturada de cloruro sódico. Se recogió la capa orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida, y después se purificó mediante cromatografía en columna (diclorometano:metanol = 10:1) para proporcionar el compuesto del título (266 mg, rendimiento: 43%).

- 30 Etapa 41-2: Preparación de (2R,3S)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(3-(6-(3-clorofenil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-2-oxopropil)piperidin-1-carboxilato de bencilo

El (2R,3S)-2-(3-(6-bromo-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-2-oxopropil)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo (75 mg, 0,13 mmol) obtenido en la Etapa 41-1 se disolvió en N,N-dimetilformamida (2 mL, 0,07 M), a lo que se añadió ácido (3-clorofenil)borónico (29 mg, 0,19 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (30 mg, 0,03 mmol) y

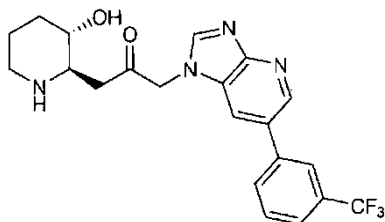
carbonato sódico 2 M (0,25 mL, 0,5 mmol) de manera secuencial, y después se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Después, la mezcla se hizo reaccionar a 150 °C durante 30 minutos mediante el uso de un microondas. Cuando se completó la reacción, se eliminó el disolvente y la mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una disolución saturada de cloruro sódico. Se recogió la capa orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida, y después se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:acetato de etilo = 1:2) para proporcionar el compuesto del título (62 mg, rendimiento: 78%).

Etapa 41-3: Preparación de 1-(6-(3-clorofenil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxi-piperidin-2-il)propan-2-ona

El (2R,3S)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(3-(6-(3-clorofenil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-2-oxopropil)piperidin-1-carboxilato de bencilo (62 mg, 0,1 mmol) obtenido en la Etapa 41-2 se disolvió en una disolución de cloruro de hidrógeno 6 N (3 mL, 0,03 M), y después se agitó a reflujo durante 1 hora. Cuando se completó la reacción, la disolución de reacción se enfrió a 0 °C, se neutralizó (pH 7) con carbonato potásico y después se extrajo con una disolución mixta de cloroformo y una pequeña cantidad de acetona. La capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida, y después se recrystalizó con éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (28 mg, rendimiento: 75%).

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,76 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,53 (t, 1H), 7,47 (d, 1H), 5,43 (dd, 2H), 4,86 (d, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,99 (dd, 1H), 2,83 (d, 1H), 2,71 (m, 1H), 2,46 (m, 1H), 2,39 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,59 (d, 1H), 1,35 (m, 1H), 1,23 (m, 1H).

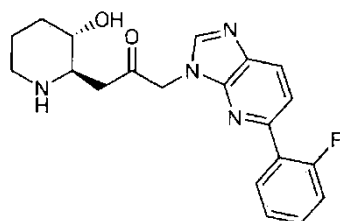
Ejemplo 42: Preparación de 1-((2R,3S)-3-hidroxi-piperidin-2-il)-3-(6-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)propan-2-ona



El compuesto del título (33 mg, rendimiento: 76%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 41, con la excepción de que se usó ácido (3-(trifluorometil)fenil)borónico en vez de ácido (3-clorofenil)borónico.

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,80 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,76 (m, 2H), 5,45 (dd, 2H), 4,87 (d, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,98 (dd, 1H), 2,81 (d, 1H), 2,71 (m, 1H), 2,46 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 1,58 (d, 1H), 1,36 (m, 1H), 1,24 (m, 1H).

Ejemplo 43: Preparación de 1-(5-(2-fluorofenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxi-piperidin-2-il)propan-2-ona



Etapa 43-1: Preparación de (2R,3S)-2-(3-(5-bromo-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-2-oxopropil)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo

Se disolvió 5-bromo-1H-imidazo[4,5-b]piridina (245 mg, 1,24 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 mL, 0,25 M), a lo que se añadió carbonato potásico (324 mg, 2,48 mmol) y después se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después, se le añadió (2R,3S)-2-(3-bromo-2-oxopropil)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo (600 mg, 1,24 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Cuando se completó la reacción, se eliminó el disolvente y la mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una disolución saturada de cloruro sódico. Se recogió la capa orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida, y después se purificó mediante cromatografía en columna (diclorometano:metanol = 10:1) para proporcionar el compuesto del título (300 mg, rendimiento: 40%).

Etapa 43-2: Preparación de (2R,3S)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(3-(5-(2-fluorofenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-2-oxopropil)piperidin-1-carboxilato de bencilo

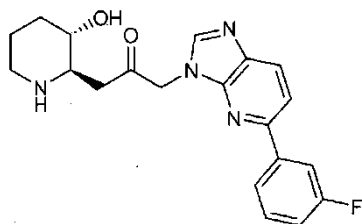
El (2R,3S)-2-(3-(5-bromo-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-2-oxopropil)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo (50 mg, 0,08 mmol) obtenido en la Etapa 43-1 se disolvió en N,N-dimetilformamida (2 mL, 0,05 M), a lo que se añadió ácido (2-fluorofenil)borónico (18 mg, 0,13 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (20 mg, 0,02 mmol) y carbonato sódico 2 M (0,2 mL, 0,33 mmol) de manera secuencial, y después se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Después, la mezcla se hizo reaccionar a 150 °C durante 30 minutos mediante el uso de un microondas. Cuando se completó la reacción, se eliminó el disolvente y la mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una disolución saturada de cloruro sódico. Se recogió la capa orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida, y después se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:acetato de etilo = 1:2) para proporcionar el compuesto del título (40 mg, rendimiento: 78%).

10 Etapa 43-3: Preparación de 1-(5-(2-fluorofenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona

15 El (2R,3S)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(3-(5-(2-fluorofenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-2-oxopropil)piperidin-1-carboxilato de bencilo (40 mg, 0,06 mmol) obtenido en la Etapa 43-2 se disolvió en una disolución de cloruro de hidrógeno 6 N (3 mL, 0,02 M), y se agitó a reflujo durante 1 hora. Cuando se completó la reacción, la disolución de reacción se enfrió a 0 °C, se neutralizó (pH 7) con carbonato potásico y después se extrajo con una disolución mixta de cloroformo y una pequeña cantidad de acetona. La capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida, y después se recristalizó con éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (17 mg, rendimiento: 70%).

20 ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,37 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,95 (t, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,34 (m, 2H), 5,38 (dd, 2H), 4,77 (d, 1H), 3,01 (dd, 2H), 2,78 (d, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,46 (m, 1H), 2,356 (t, 1H), 1,93 (m, 1H), 1,57 (d, 1H), 1,33 (m, 1H), 1,23 (m, 1H).

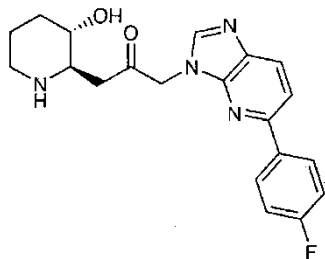
Ejemplo 44: Preparación de 1-(5-(3-fluorofenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona



25 El compuesto del título (18 mg, rendimiento: 72%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 43, con la excepción de que se usó ácido (3-fluorofenil)borónico en vez de ácido (2-fluorofenil)borónico.

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,34 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,96 (m, 3H), 7,53 (m, 2H), 7,24 (dt, 1H), 5,41 (dd, 2H), 4,80 (d, 1H), 3,02 (m, 2H), 2,82 (d, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,54 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,59 (d, 1H), 1,37 (m, 1H), 1,27 (m, 1H).

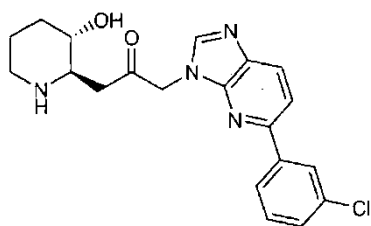
30 Ejemplo 45: Preparación de 1-(5-(4-fluorofenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona



El compuesto del título (17 mg, rendimiento: 70%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 43, con la excepción de que se usó ácido (4-fluorofenil)borónico en vez de ácido (2-fluorofenil)borónico.

35 ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,32 (s, 1H), 8,17 (m, 3H), 7,87 (d, 1H), 7,31 (t, 2H), 5,38 (dd, 2H), 4,78 (d, 1H), 3,02 (m, 2H), 2,81 (d, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,48 (m, 1H), 2,36 (t, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,58 (d, 1H), 1,34 (m, 1H), 1,24 (m, 1H).

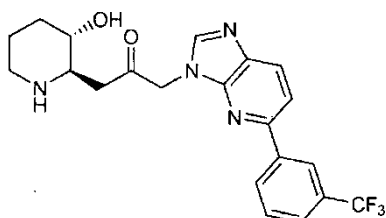
Ejemplo 46: Preparación de 1-(5-(3-clorofenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona



El compuesto del título (19 mg, rendimiento: 80%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 43, con la excepción de que se usó ácido (3-clorofenil)borónico en vez de ácido (2-fluorofenil)borónico.

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,34 (s, 1H), 8,18 (m, 2H), 8,10 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,48 (d, 1H), 5,41 (dd, 1H), 4,79 (d, 1H), 3,01 (m, 2H), 2,82 (d, 1H), 2,69 (m, 1H), 2,51 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,58 (d, 1H), 1,35 (m, 1H), 1,27 (m, 1H).

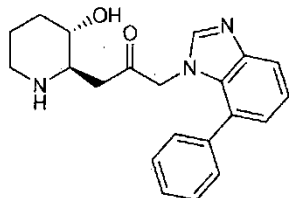
Ejemplo 47: Preparación de 1-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)-3-(5-(3-(trifluorometil)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)propan-2-ona



- 10 El compuesto del título (20 mg, rendimiento: 75%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 43, con la excepción de que se usó ácido 3-(trifluorometil)fenil)borónico en vez de ácido (2-fluorofenil)borónico.

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,44 (d, 2H), 8,37 (d, 1H), 8,21 (dd, 1H), 8,02 (dd, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,73 (t, 1H), 5,42 (dd, 2H), 4,78 (d, 1H), 3,03 (d, 2H), 2,80 (d, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,52 (m, 1H), 2,36 (t, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,58 (d, 1H), 1,34 (m, 1H), 1,24 (m, 1H).

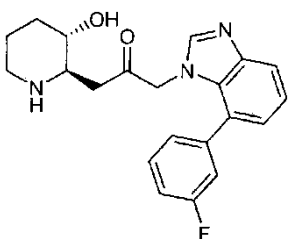
- 15 Ejemplo 48: Preparación de 1-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)-3-(7-fenil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)propan-2-ona



El compuesto del título (12 mg, rendimiento: 65%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1, con la excepción de que se usó 1-bromo-2-fluoro-3-nitrobenceno en vez de 1-bromo-3-fluoro-2-nitrobenceno en la Etapa 1-5 del Ejemplo 1.

- 20 $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,04 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,27 (m, 3H), 7,01 (dd, 1H), 4,82 (d, 2H), 4,67 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,71 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,37 (m, 1H), 2,29 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,74 (m, 1H), 1,50 (m, 1H), 1,31 (m, 1H), 1,15 (m, 1H)

Ejemplo 49: Preparación de 1-(7-(3-fluorofenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona

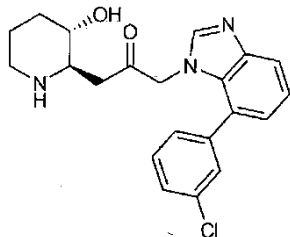


- 25 El compuesto del título (27 mg, rendimiento: 80%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1, con la excepción de que se usó 1-bromo-2-fluoro-3-nitrobenceno en vez de 1-bromo-3-fluoro-2-nitrobenceno en la Etapa 1-5 del Ejemplo

1, y se usó ácido (3-fluorofenil)borónico en vez de ácido fenilborónico en la Etapa 1-9 del Ejemplo 1.

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,06 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,15 (m, 2H), 7,04 (m, 1H), 4,87 (dd, 2H), 4,61 (d, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,70 (d, 1H), 2,36 (d, 2H), 2,26 (m, 1H), 1,79 (m, 2H), 1,73 (m, 1H), 1,51 (d, 1H), 1,27 (m, 1H)

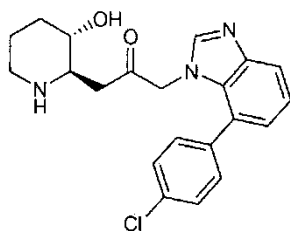
5 Ejemplo 50: Preparación de 1-(7-(3-clorofenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona



10 El compuesto del título (22 mg, rendimiento: 76%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1, con la excepción de que se usó 1-bromo-2-fluoro-3-nitrobenzoceno en vez de 1-bromo-3-fluoro-2-nitrobenzoceno en la Etapa 1-5 del Ejemplo 1, y se usó ácido (3-clorofenil)borónico en vez de ácido fenilborónico en la Etapa 1-9 del Ejemplo 1.

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,04 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,02 (m, 1H), 4,85 (d, 2H), 4,58 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,69 (d, 1H), 2,34 (m, 2H), 2,26 (m, 1H), 1,75 (m, 2H), 1,50 (m, 1H), 1,27 (m, 1H), 1,13 (m, 1H)

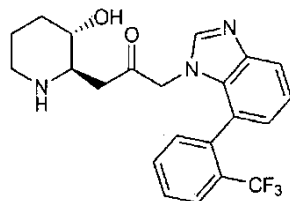
15 Ejemplo 51: Preparación de 1-(7-(4-clorofenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona



El compuesto del título (18 mg, rendimiento: 72%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto porque se usó 1-bromo-2-fluoro-3-nitrobenzoceno en vez de 1-bromo-3-fluoro-2-nitrobenzoceno en la Etapa 1-5 del Ejemplo 1, y se usó ácido (4-clorofenil)borónico en vez de ácido fenilborónico en la Etapa 1-9 del Ejemplo 1.

20 $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,04 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,28 (d, 2H), 7,24 (t, 1H), 6,98 (d, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,60 (m, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,70 (d, 1H), 2,36 (m, 2H), 2,25 (m, 1H), 1,76 (m, 2H), 1,50 (m, 1H), 1,28 (m, 1H), 1,25 (m, 1H)

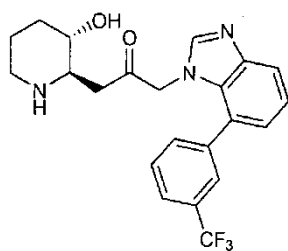
Ejemplo 52: Preparación de 1-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)-3-(7-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)propan-2-ona



25 El compuesto del título (11 mg, rendimiento: 55%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1, con la excepción de que se usó 1-bromo-2-fluoro-3-nitrobenzoceno en vez de 1-bromo-3-fluoro-2-nitrobenzoceno en la Etapa 1-5 del Ejemplo 1, y se usó ácido (2-trifluorofenil)borónico en vez de ácido fenilborónico en la Etapa 1-9 del Ejemplo 1.

30 $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ 7,99 (d, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,68 (m, 3H), 7,22 (m, 2H), 6,96 (d, 1H), 4,88 (t, 1H), 4,57 (m, 1H), 4,22 (t, 1H), 2,82 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 1,79 (m, 2H), 1,65 (m, 1H), 1,51 (m, 1H), 1,22 (m, 1H), 1,14 (m, 1H)

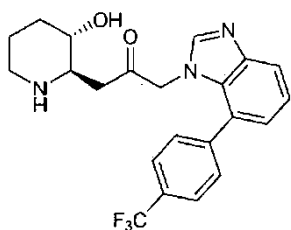
Ejemplo 53: Preparación de 1-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)-3-(7-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)propan-2-ona



El compuesto del título (19 mg, rendimiento: 64%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1, con la excepción de que se usó 1-bromo-2-fluoro-3-nitrobenzoceno en vez de 1-bromo-3-fluoro-2-nitrobenzoceno en la Etapa 1-5 del Ejemplo 1, y se usó ácido (3-trifluorofenil)borónico en vez de ácido fenilborónico en la Etapa 1-9 del Ejemplo 1.

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,07 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,68 (t, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,28 (t, 1H), 7,06 (d, 1H), 4,86 (d, 2H), 4,58 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,66 (d, 1H), 2,35 (d, 1H), 2,25 (m, 2H), 1,79 (d, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,57 (m, 1H), 1,24 (m, 1H), 1,17 (m, 1H)

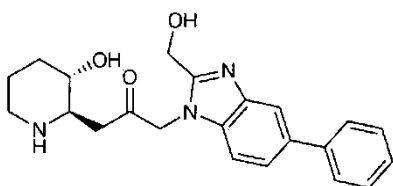
Ejemplo 54: Preparación de 1-((2R,3S)-3-hidroxi-piperidin-2-il)-3-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)propan-2-ona



- 10 El compuesto del título (25 mg, rendimiento: 75%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1, con la excepción de que se usó 1-bromo-2-fluoro-3-nitrobenzoceno en vez de 1-bromo-3-fluoro-2-nitrobenzoceno en la Etapa 1-5 del Ejemplo 1, y se usó ácido (4-trifluorofenil)borónico en vez de ácido fenilborónico en la Etapa 1-9 del Ejemplo 1.

- 15 $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,06 (s, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,73 (d, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,27 (t, 1H), 7,04 (d, 1H), 4,86 (d, 2H), 4,53 (m, 1H), 2,74 (m, 1H), 2,68 (d, 1H), 2,31 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,68 (m, 1H), 1,49 (m, 1H), 1,25 (m, 1H), 1,12 (m, 1H)

Ejemplo 55: Preparación de 1-(2-(hidroximetil)-5-fenil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxi-piperidin-2-il)propan-2-ona



- 20 Etapa 55-1: Preparación de (2R,3S)-2-(3-((4-bromo-2-nitrofenil)amino)-2-hidroxi-propil)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi) piperidin-1-carboxilato de bencilo

- 25 El (2R,3S)-2-(3-amino-2-hidroxi-propil)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo (980 mg, 2,21 mmol) obtenido en la Etapa 1-4 del Ejemplo 1 se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 mL, 0,22 M), a lo que se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,77 mL, 4,43 mmol) y 4-bromo-1-fluoro-2-nitrobenzoceno (487 mg, 2,21 mmol), y después se agitó a 50 °C durante 6 horas. Cuando se completó la reacción, se eliminó el disolvente y la mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una disolución saturada de cloruro sódico. Se recogió la capa orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida, y después se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:acetato de etilo = 3:1) para proporcionar el compuesto del título (580 mg, rendimiento: 42%).

- 30 Etapa 55-2: Preparación de (2R,3S)-2-(3-((4-bromo-2-(2-((terc-butildifenilsilil)oxi)acetamido)fenil)amino)-2-hidroxi-propil)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo

- 35 El (2R,3S)-2-(3-((4-bromo-2-nitrofenil)amino)-2-hidroxi-propil)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo (550 mg, 0,88 mmol) obtenido en la Etapa 55-1 se disolvió en alcohol metílico (6 mL, 0,15 M), a lo que se añadió níquel Raney (1 mL), se llenó con gas hidrógeno y después se agitó a temperatura ambiente. Cuando se completó la reacción, se secó la capa orgánica y después se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 mL, 0,09 M), a lo

que se añadió ácido 2-((terc-butildifenilsilil)oxi)acético (280 mg, 0,88 mmol), hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (502 mg, 1,32 mmol), y diisopropiletilamina (0,38 mL, 2,21 mmol), y después se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Cuando se completó la reacción, se eliminó el disolvente y la mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una disolución saturada de cloruro sódico. Se recogió la capa orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida, y después se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:acetato de etilo = 3:1) para proporcionar el compuesto del título (365 mg, rendimiento: 46%).

Etapa 55-3: Preparación de (2R,3S)-2-(3-(5-bromo-2-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-hidroxiopropil)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo

El (2R,3S)-2-(3-((4-bromo-2-(2-(((terc-butildifenilsilil)oxi)acetamido)fenil)amino)-2-hidroxiopropil)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo (163 mg, 0,18 mmol) obtenido en la Etapa 55-2 se añadió y se disolvió en ácido acético (6 mL, 0,03 M), y después se agitó a 65 °C durante 3 horas. Cuando se completó la reacción, se eliminó el disolvente y la mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una disolución saturada de cloruro sódico. Se recogió la capa orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida, y después se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:acetato de etilo = 3:1) para proporcionar el compuesto del título (144 mg, rendimiento: 92%).

Etapa 55-4: Preparación de (2R,3S)-2-(3-(5-bromo-2-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-oxopropil)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo

El (2R,3S)-2-(3-(5-bromo-2-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-hidroxiopropil)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo (144 mg, 0,17 mmol) obtenido en la Etapa 55-3 se disolvió en diclorometano (5 mL, 0,04 M), a lo que se añadió 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benzodioxol-3(1H)-ona (105 mg, 0,25 mmol) a 0 °C, y se agitó a la misma temperatura durante 1 hora, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Cuando se completó la reacción, se eliminó el disolvente y la mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una disolución saturada de cloruro sódico. Se recogió la capa orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida, y después se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:acetato de etilo = 3:1) para proporcionar el compuesto del título (126 mg, rendimiento: 88%).

Etapa 55-5: Preparación de (2R,3S)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(3-(2-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-5-fenil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-oxopropil)piperidin-1-carboxilato de bencilo

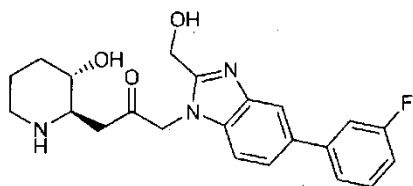
El (2R,3S)-2-(3-(5-bromo-2-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-oxopropil)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo (63 mg, 0,07 mmol) obtenido en la Etapa 55-4 se disolvió en N,N-dimetilformamida (2 mL, 0,04 M), a lo que se añadió ácido fenilborónico (13 mg, 0,11 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (17 mg, 0,02 mmol) y carbonato sódico 2 M (0,15 mL, 0,29 mmol) de manera secuencial, y después se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Después, la mezcla se hizo reaccionar a 150 °C durante 30 minutos mediante el uso de un microondas. Cuando se completó la reacción, se eliminó el disolvente y la mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una disolución saturada de cloruro sódico. Se recogió la capa orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida, y después se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:acetato de etilo = 3:1) para proporcionar el compuesto del título (26 mg, rendimiento: 41%).

Etapa 55-6: Preparación de 1-(2-(hidroximetil)-5-fenil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona

El (2R,3S)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(3-(2-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-5-fenil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-oxopropil)piperidin-1-carboxilato de bencilo (26 mg, 0,03 mmol) obtenido en la Etapa 55-5 se disolvió en una disolución de cloruro de hidrógeno 6 N (3 mL, 0,02 M), y después se agitó a reflujo durante 1 hora. Cuando se completó la reacción, la disolución de reacción se enfrió a 0 °C, se neutralizó (pH 7) con carbonato potásico y después se extrajo con una disolución mixta de cloroformo y una pequeña cantidad de acetona. La capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida, y después se recristalizó con éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (8 mg, rendimiento: 70%).

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆): δ 7,83 (s, 1H), 7,69 (d, 2H), 7,52 (m, 2H), 7,45 (t, 2H), 7,32 (t, 1H), 5,38 (dd, 2H), 4,82 (d, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,98 (dd, 1H), 2,83 (d, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,42 (m, 2H), 1,91 (m, 1H), 1,59 (d, 1H), 1,35 (m, 1H), 1,25 (m, 1H).

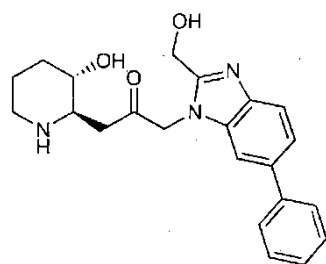
Ejemplo 56: Preparación de 1-(5-(3-fluorofenil)-2-(hidroximetil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona



El compuesto del título (10 mg, rendimiento: 75%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 55, con la excepción de que se usó ácido (3-fluorofenil)borónico en vez de ácido fenilborónico en la Etapa 55-5 del Ejemplo 55.

5 $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ 7,90 (s, 1H), 7,54 (m, 5H), 7,15 (t, 1H), 5,39 (dd, 2H), 4,82 (d, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,00 (m, 1H), 2,98 (dd, 1H), 2,83 (d, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,42 (m, 2H), 1,91 (m, 1H), 1,35 (m, 1H), 1,23 (m, 1H).

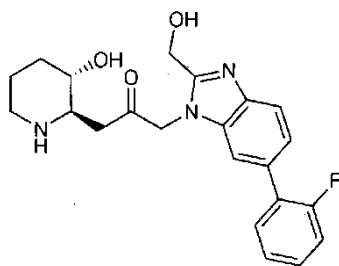
Ejemplo 57: Preparación de 1-(2-(hidroximetil)-6-fenil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona



10 El compuesto del título (10 mg, rendimiento: 75%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 55, con la excepción de que se usó 4-bromo-2-fluoro-1-nitrobenceno en vez de 4-bromo-1-fluoro-2-nitrobenceno en la Etapa 56-1 del Ejemplo 55.

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ 7,78 (s, 1H), 7,69 (d, 2H), 7,64 (m, 1H), 7,47 (m, 3H), 7,33 (m, 1H), 5,42 (dd, 2H), 4,81 (d, 1H), 4,60 (s, 2H), 2,99 (m, 1H), 2,82 (d, 1H), 2,69 (m, 1H), 2,41 (m, 2H), 1,91 (m, 1H), 1,59 (d, 1H), 1,34 (m, 1H), 1,245 (m, 2H).

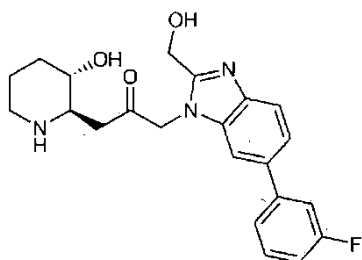
15 Ejemplo 58: Preparación de 1-(6-(2-fluorofenil)-2-(hidroximetil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona



20 El compuesto del título (10 mg, rendimiento: 75%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 55, con la excepción de que se usó 4-bromo-2-fluoro-3-nitrobenceno en vez de 4-bromo-1-fluoro-2-nitrobenceno en la Etapa 55-1 del Ejemplo 55, y se usó ácido (2-fluorofenil)borónico en vez de ácido fenilborónico en la Etapa 55-5 del Ejemplo 55.

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ 7,66 (m, 2H), 7,53 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,29 (m, 2H), 5,39 (dd, 2H), 4,80 (d, 1H), 4,61 (s, 2H), 2,99 (m, 2H), 2,79 (m, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,44 (dd, 1H), 2,36 (t, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,58 (d, 1H), 1,33 (m, 1H), 1,26 (m, 1H).

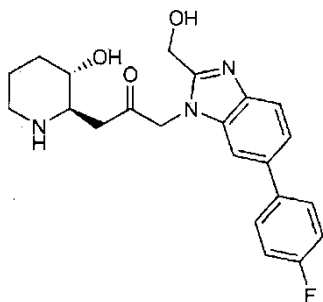
25 Ejemplo 59: Preparación de 1-(6-(3-fluorofenil)-2-(hidroximetil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona



El compuesto del título (16 mg, rendimiento: 78%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 55, con la excepción de que se usó 4-bromo-2-fluoro-3-nitrobenceno en vez de 4-bromo-1-fluoro-2-nitrobenceno en la Etapa 55-1 del Ejemplo 55, y se usó ácido (3-fluorofenil)borónico en vez de ácido fenilborónico en la Etapa 55-5 del Ejemplo 55.

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ 7,84 (s, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,54 (m, 3H), 7,17 (m, 1H), 5,43 (dd, 2H), 4,82 (d, 1H), 4,61 (s, 2H), 2,97 (m, 2H), 2,82 (d, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,42 (m, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,59 (d, 1H), 1,36 (m, 1H), 1,25 (m, 2H).

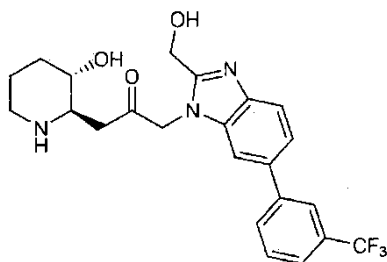
Ejemplo 60: Preparación de 1-(6-(4-fluorofenil)-2-(hidroximetil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona



- 10 El compuesto del título (13 mg, rendimiento: 75%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 55, con la excepción de que se usó 4-bromo-2-fluoro-3-nitrobenceno en vez de 4-bromo-1-fluoro-2-nitrobenceno en la Etapa 55-1 del Ejemplo 55, y se usó ácido (4-fluorofenil)borónico en vez de ácido fenilborónico en la Etapa 55-5 del Ejemplo 55.

- 15 $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ 7,82 (s, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,65 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,29 (m, 2H), 5,44 (dd, 2H), 4,64 (s, 2H), 3,20 (m, 1H), 3,06 (dd, 1H), 2,93 (m, 2H), 2,63 (m, 2H), 1,92 (m, 1H), 1,68 (d, 1H), 1,47 (m, 1H), 1,33 (m, 1H).

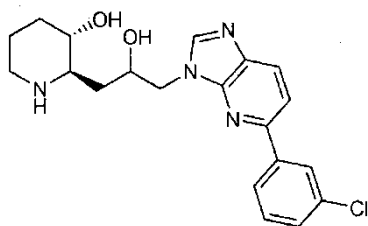
Ejemplo 61: Preparación de 1-(2-(hidroximetil)-6-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona



- 20 El compuesto del título (14 mg, rendimiento: 73%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 55, con la excepción de que se usó 4-bromo-2-fluoro-3-nitrobenceno en vez de 4-bromo-1-fluoro-2-nitrobenceno en la Etapa 55-1 del Ejemplo 55, y se usó ácido (3-trifluorofenil)borónico en vez de ácido fenilborónico en la Etapa 55-5 del Ejemplo 55.

- 25 $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,00 (m, 3H), 7,69 (m, 3H), 7,57 (d, 1H), 5,46 (dd, 2H), 4,62 (s, 2H), 3,09 (m, 1H), 3,03 (dd, 1H), 2,87 (d, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,40 (m, 2H), 1,91 (m, 1H), 1,62 (d, 1H), 1,38 (m, 1H), 1,29 (m, 1H).

Ejemplo 62: Preparación de (2R,3S)-2-(3-(5-(3-clorofenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-2-hidroxipropil)piperidin-3-ol



Etapa 62-1: Preparación de (2R,3S)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(3-(5-(3-clorofenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-2-hidroxiopropil)piperidin-1-carboxilato de bencilo

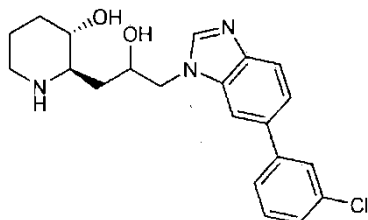
5 Se disolvió (2R,3S)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(3-(5-(3-clorofenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-2-oxopropil)piperidin-1-carboxilato de bencilo (110 mg, 0,17 mmol) en alcohol metílico (5 mL, 0,03 M), a lo que se añadió borohidruro sódico (20 mg, 0,52 mmol) y después se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Cuando se completó la reacción, se eliminó el disolvente y la mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una disolución saturada de cloruro sódico. Se recogió la capa orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida, y después se purificó mediante
10 cromatografía en columna (diclorometano:metanol = 10:1) para proporcionar el compuesto del título (94 mg, rendimiento: 85%).

Etapa 62-2: Preparación de (2R,3S)-2-(3-(5-(3-clorofenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-2-hidroxiopropil)piperidin-3-ol

15 El (2R,3S)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(3-(5-(3-clorofenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-2-hidroxiopropil)piperidin-1-carboxilato (37 mg, 0,06 mmol) obtenido en la Etapa 62-1 se disolvió en una disolución de cloruro de hidrógeno 6 N (3 mL, 0,02 M), y después se agitó a reflujo durante 1 hora. Cuando se completó la reacción, la disolución de reacción se enfrió a 0 °C, se neutralizó (pH 7) con carbonato potásico y después se extrajo con una disolución mixta de cloroformo y una pequeña cantidad de acetona. La capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida, y después se recrystalizó con éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (17 mg, rendimiento: 76%).

20 ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,42 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,53 (t, 1H), 7,49 (t, 1H), 4,64 (d, 1H), 4,37 (m, 1H), 4,22 (m, 2H), 2,97 (m, 1H), 2,80 (d, 1H), 2,44 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 1,85 (m, 2H), 1,56 (d, 1H), 1,37 (m, 2H), 1,21 (m, 1H).

Ejemplo 63: Preparación de (2R,3S)-2-(3-(6-(3-clorofenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-hidroxiopropil)piperidin-3-ol



25 El compuesto del título (14 mg, rendimiento: 73%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 62, con la excepción de que se usó (2R,3S)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(3-(6-(3-clorofenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-oxopropil)piperidin-1-carboxilato de bencilo en vez de (2R,3S)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(3-(5-(3-clorofenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-2-oxopropil)piperidin-1-carboxilato de bencilo.

30 ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,17 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,69 (d, 2H), 7,49 (m, 2H), 7,39 (m, 1H), 4,63 (d, 1H), 4,34 (dd, 1H), 4,16 (dd, 1H), 4,08 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,77 (d, 1H), 2,41 (m, 1H), 2,29 (m, 1H), 1,82 (m, 2H), 1,54 (d, 1H), 1,36 (m, 1H), 1,24 (m, 2H).

Ejemplo Experimental 1: Experimento de inhibición de la actividad de la enzima PRS

Para confirmar las actividades biológicas de los compuestos preparados en los Ejemplos, se calculó el % de inhibición o los valores de Cl₅₀ de las actividades de la enzima PRS (enzima fosforribosilpirofosfato sintetasa).

35 De manera específica, se subclonó la porción que corresponde a PRS del cADN de EPRS, y la proteína PRS de alta pureza obtenida se purificó y se usó en el experimento. Los compuestos (1 μM) preparados en los Ejemplos se añadieron al tampón de reacción (KPO₄ 20 mM (pH 7,4), MgAc 6 mM, ATP 5 mM, 400 mg/mL de tARN, DTT 0,5 mM, [³H]prolina de 20 mCi (1 mCi/mL)) y se dejaron reaccionar a 37 °C durante 5 a 10 minutos. La reacción se finalizó con papel 3M que se secó previamente mediante la adición de TCA al 5%. La radiactividad se midió mediante el uso de
40 un contador de centelleo líquido.

El % de inhibición y los valores de Cl₅₀ de los compuestos respectivos se calcularon y se analizaron mediante el uso

de los programas Microsoft Excel o Sigma Plot 8.0. Los resultados se muestran en la Tabla 1 siguiente. En la Tabla 1, los resultados se dividen en A, B y C según el intervalo de CI_{50} . En caso de que la CI_{50} obtenida sea 100 nM o menos, se representa mediante "A", en caso de que la CI_{50} sea de 100 a 500 nM se representa mediante "B", y en caso de que la CI_{50} sea 500 nM o mayor se representa mediante "C".

5 [Tabla 1]

Ejemplo nº	CI_{50} de PRS	Ejemplo nº	CI_{50} de PRS	Ejemplo nº	CI_{50} de PRS	Ejemplo nº	CI_{50} de PRS
1	B	17	B	33	A	49	A
2	C	18	C	34	A	50	B
3	C	19	B	35	A	51	B
4	C	20	C	36	A	52	C
5	C	21	B	37	A	53	C
6	C	22	C	38	B	54	B
7		23	A	39	B	55	C
8	C	24	A	40	C	56	C
9	C	25	A	41	A	57	A
10	C	26	A	42	B	58	A
11	C	27	A	43	B	59	A
12	C	28	A	44	A	60	A
13	C	29	A	45	A	61	B
14	B	30	A	46	A	62	A
15	C	31	A	47	A	63	B
16	B	32	A	48	B		

Ejemplo Experimental 2: Experimento de inhibición del crecimiento de células cancerosas

10 Se cultivaron células NCI-H460, una línea de células de cáncer de pulmón, en un incubador con un 5% de CO_2 a 37 °C mediante el uso de un matraz de cultivo de tejidos de 75 cm². Se usaron placas de 96 pocillos para la evaluación. Se prepararon mediante una aplicación diferencial a concentraciones en el intervalo de 6.000 a 12.000 células/pocillo según la tasa de crecimiento de las líneas celulares. El medio que contuvo un 5% de FBS se dispensó a 200 µL/pocillo y se usó. El medio se cultivó durante 24 horas. Después de confirmar el estado de las células y la forma de dispensación de una placa de 96 pocillos al microscopio, se usaron para los experimentos posteriores. Los compuestos se evaluaron a concentraciones de 100, 30, 10, 3, 1, 0,3, 0,03, 0,01 µM. Después de eliminar el medio existente, los compuestos a las diversas concentraciones se trataron en una cantidad de 200 µL/pocillo. Las placas tratadas con los compuestos se cultivaron adicionalmente durante 48 horas, y se midieron las viabilidades celulares mediante un ensayo de MTT para calcular los valores de CI_{50} .

20 Se calculó el % de inhibición y los valores de CI_{50} de los compuestos respectivos, y se analizaron mediante el uso del programa Sigma Plot 8.0. Los resultados se muestran en la Tabla 2 siguiente. En la Tabla 2, los resultados se dividen en A, B y C según el intervalo de CI_{50} . En caso de que la CI_{50} obtenida sea 3 µM o menos, se representa mediante "A", en caso de que la CI_{50} sea de 3 a 10 µM se representa mediante "B", y en caso de que la CI_{50} sea 10 µM o mayor se representa mediante "C".

[Tabla 2]

25

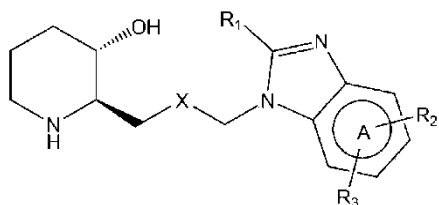
ES 2 769 279 T3

Ejemplo nº	Cl ₅₀ de NCI-H460	Ejemplo nº	Cl ₅₀ de NCI-H460	Ejemplo nº	Cl ₅₀ de NCI-H460	Ejemplo nº	Cl ₅₀ de NCI-H460
1	C	24	B	36	B	49	A
7	C	25	A	37	C	50	C
8	C	26	B	38	C	51	C
14	C	27	A	39	C	54	C
16	C	28	B	40	C	56	C
17	C	29	A	41	C	57	B
18	C	30	B	43	A	58	B
19	C	31	B	44	A	59	A
20	C	32	A	45	B	60	C
21	C	33	B	46	A	61	A
22	C	34	B	47	A	62	C
23	C	35	B	48	C	63	C

REIVINDICACIONES

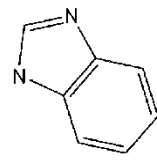
1. Un compuesto representado mediante la siguiente Fórmula Química 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

[Fórmula Química 1]

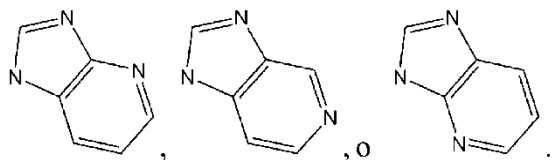


- 5 en la que:
- A es un anillo de benceno o un anillo de piridina,
- X es CO o CHOH,
- R₁ es hidrógeno o hidroxialquilo C₁₋₄,
- 10 R₂ es fenilo, pirazolilo, piridin-2-onilo, pirrolidinilo o tiazolilo,
- en la que R₂ está sin sustituir o sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, halógeno y ciano, y
- R₃ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄.

2. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según la reivindicación 1, en el que:



- 15 A, junto con un anillo de imidazol condensado con A, forma una estructura de



3. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según la reivindicación 1, en el que:
- R₁ es hidrógeno o hidroximetilo.
4. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según la reivindicación 1, en el que:
- 20 R₂ es un fenilo sin sustituir o sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, halógeno y ciano; un pirazolilo sin sustituir; un piridin-2-onilo sin sustituir; un pirrolidinilo sin sustituir; o un tiazolilo sin sustituir.
5. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según la reivindicación 1, en el que:
- 25 R₂ está sin sustituir o sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de metilo, metoxi, trifluorometilo, fluoro, cloro y ciano.
6. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según la reivindicación 1, en el que:
- R₃ es hidrógeno o metilo.
7. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según la reivindicación 1, en el que:
- A es un anillo de benceno,
- 30 X es CO o CHOH,

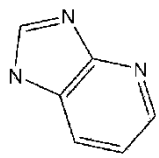
R₁ es hidrógeno o hidroxialquilo C₁₋₄,

R₂ es fenilo, pirazolilo, piridin-2-onilo o tiazolilo,

en el que R₂ está sin sustituir o sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, halógeno y ciano; y

5 R₃ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄.

8. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según la reivindicación 1, en el que:



A, junto con un anillo de imidazol condensado con A, forma

X es CO,

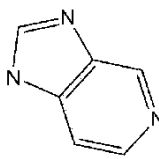
R₁ es hidrógeno,

10 R₂ es fenilo o pirrolidinilo,

en el que R₂ está sin sustituir o sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de haloalquilo C₁₋₄ y halógeno, y

R₃ es hidrógeno.

9. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según la reivindicación 1, en el que:



15 A, junto con un anillo de imidazol condensado con A, forma

X es CO,

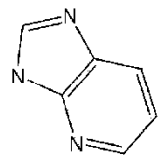
R₁ es hidrógeno,

R₂ es fenilo o pirrolidinilo,

20 en el que R₂ está sin sustituir o sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en haloalquilo C₁₋₄ y halógeno, y

R₃ es hidrógeno.

10. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según la reivindicación 1, en el que:



A, junto con un anillo de imidazol condensado con A, forma

X es CO o CHOH,

25 R₁ es hidrógeno,

R₂ es fenilo,

en el que R₂ está sustituido con haloalquilo C₁₋₄ o halógeno, y

R₃ es hidrógeno.

30 11. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en el que el compuesto representado mediante la Fórmula Química 1 se selecciona del grupo que consiste en:

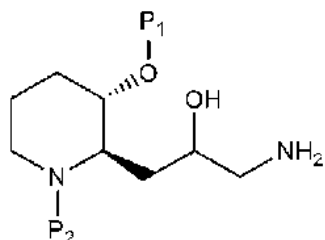
- 1) 1-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)-3-(4-fenil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)propan-2-ona,
- 2) 1-(4-(3-fluorofenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)propan-2-ona,
- 3) 1-(4-(3-clorofenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)propan-2-ona,
- 4) 1-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)-3-(4-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)propan-2-ona,
- 5) 1-(4-(3-cloro-5-fluorofenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)propan-2-ona,
- 6) 1-(4-(3,5-diclorofenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)propan-2-ona,
- 7) 1-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)-3-(4-(pirrolidin-1-il)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)propan-2-ona,
- 8) 1-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)-3-(5-fenil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)propan-2-ona,
- 9) 1-(5-(2-fluorofenil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)propan-2-ona,
- 10) 1-(5-(3-fluorofenil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)propan-2-ona,
- 11) 1-(5-(4-fluorofenil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)propan-2-ona,
- 12) 1-(5-(3-clorofenil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)propan-2-ona,
- 13) 1-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)-3-(5-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)propan-2-ona,
- 14) 1-(6-(3-clorofenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)propan-2-ona,
- 15) 1-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)-3-(6-(3-(trifluorometil)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)propan-2-ona,
- 16) 1-(5-(3-fluorofenil)-4-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)propan-2-ona,
- 17) 1-(5-(3-clorofenil)-4-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)propan-2-ona,
- 18) 1-(5-(2-clorofenil)-4-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)propan-2-ona,
- 19) 1-(5-(4-clorofenil)-4-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)propan-2-ona,
- 20) 3-(1-(3-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)-2-oxopropil)-4-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)benzoniitrilo,
- 21) 1-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)-3-(4-metil-5-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)propan-2-ona,
- 22) 1-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)-3-(5-(3-metoxifenil)-4-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)propan-2-ona,
- 23) 1-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)-3-(4-metil-5-(tiazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)propan-2-ona,
- 24) 1-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)-3-(6-fenil-1 H-benzo[d]imidazol-1-il)propan-2-ona,
- 25) 1-(6-(3-fluorofenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)propan-2-ona,
- 26) 1-(6-(2-clorofenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)propan-2-ona,
- 27) 1-(6-(3-clorofenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)propan-2-ona,
- 28) 1-(6-(4-clorofenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)propan-2-ona,
- 29) 1-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)-3-(6-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)propan-2-ona,
- 30) 1-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)-3-(6-(m-tolil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)propan-2-ona,
- 31) 1-(6-(3,5-diclorofenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)propan-2-ona,
- 32) 1-(6-(3-cloro-5-fluorofenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)propan-2-ona,
- 33) 1-(6-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)propan-2-ona,
- 34) 1-(6-(3-cloro-5-metilfenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)propan-2-ona,
- 35) 1-(6-(3-cloro-5-metoxifenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)propan-2-ona,
- 36) 3-cloro-5-(1-(3-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)-2-oxopropil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)benzoniitrilo,
- 37) 1-(6-(1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)propan-2-ona,

- 38) 1-(6-(1H-pirazol-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxiopiperidin-2-il)propan-2-ona,
 39) 1-((2R,3S)-3-hidroxiopiperidin-2-il)-3-(6-(tiazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)propan-2-ona,
 40) 5-(1-(3-((2R,3S)-3-hidroxiopiperidin-2-il)-2-oxopropil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)piridin-2(1H)-ona,
 41) 1-(6-(3-clorofenil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxiopiperidin-2-il)propan-2-ona,
 5 42) 1-((2R,3S)-3-hidroxiopiperidin-2-il)-3-(6-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)propan-2-ona,
 43) 1-(5-(2-fluorofenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxiopiperidin-2-il)propan-2-ona,
 44) 1-(5-(3-fluorofenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxiopiperidin-2-il)propan-2-ona,
 45) 1-(5-(4-fluorofenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxiopiperidin-2-il)propan-2-ona,
 46) 1-(5-(3-clorofenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxiopiperidin-2-il)propan-2-ona,
 10 47) 1-((2R,3S)-3-hidroxiopiperidin-2-il)-3-(5-(3-(trifluorometil)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)propan-2-ona,
 48) 1-((2R,3S)-3-hidroxiopiperidin-2-il)-3-(7-fenil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)propan-2-ona,
 49) 1-(7-(3-fluorofenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxiopiperidin-2-il)propan-2-ona,
 50) 1-(7-(3-clorofenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxiopiperidin-2-il)propan-2-ona,
 51) 1-(7-(4-clorofenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxiopiperidin-2-il)propan-2-ona,
 15 52) 1-((2R,3S)-3-hidroxiopiperidin-2-il)-3-(7-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)propan-2-ona,
 53) 1-((2R,3S)-3-hidroxiopiperidin-2-il)-3-(7-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)propan-2-ona,
 54) 1-((2R,3S)-3-hidroxiopiperidin-2-il)-3-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)propan-2-ona,
 55) 1-(2-(hidroximetil)-5-fenil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxiopiperidin-2-il)propan-2-ona,
 56) 1-(5-(3-fluorofenil)-2-(hidroximetil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxiopiperidin-2-il)propan-2-ona,
 20 57) 1-(2-(hidroximetil)-6-fenil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxiopiperidin-2-il)propan-2-ona,
 58) 1-(6-(2-fluorofenil)-2-(hidroximetil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxiopiperidin-2-il)propan-2-ona,
 59) 1-(6-(3-fluorofenil)-2-(hidroximetil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxiopiperidin-2-il)propan-2-ona,
 60) 1-(6-(4-fluorofenil)-2-(hidroximetil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxiopiperidin-2-il)propan-2-ona,
 25 61) 1-(2-(hidroximetil)-6-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxiopiperidin-2-il)propan-2-ona,
 62) (2R,3S)-2-(3-(6-(3-clorofenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-hidroxiopropil)piperidin-3-ol, y
 63) (2R,3S)-2-(3-(5-(3-clorofenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-2-hidroxiopropil)piperidin-3-ol.
12. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-11 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 30 13. Una composición farmacéutica para el uso en un método de prevención o tratamiento de cánceres, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunitarias o fibrosis, que comprende el compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
14. Un método para preparar un compuesto representado mediante la siguiente Fórmula Química 16 que comprende las etapas de
- 35 1) hacer reaccionar un compuesto representado mediante la siguiente Fórmula Química 11 con un compuesto representado mediante la siguiente Fórmula Química 12 en presencia de una base para preparar un compuesto representado mediante la siguiente Fórmula Química 13;
- 2) hacer reaccionar un compuesto representado mediante la siguiente Fórmula Química 13 en presencia de hidrógeno y un metal para preparar un compuesto representado mediante la siguiente Fórmula Química 14;
- 40 3) hacer reaccionar un compuesto representado mediante la siguiente Fórmula Química 14 i) en presencia de ortoformiato de trimetilo u ortoformiato de trietilo, y ácido para-toluensulfónico o para-toluensulfonato de piridinio, o ii)

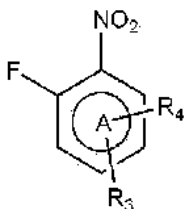
en presencia de ácido fórmico, para preparar un compuesto representado mediante la siguiente Fórmula Química 15;
y

4) hacer reaccionar un compuesto representado mediante la siguiente Fórmula Química 15 con un agente oxidante para preparar un compuesto representado mediante la siguiente Fórmula Química 16:

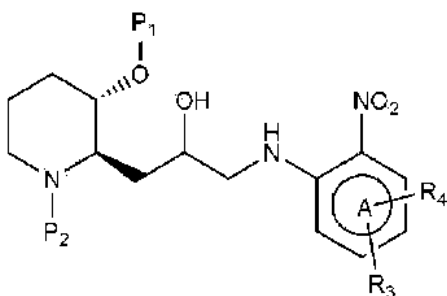
5 [Fórmula Química 11]



[Fórmula Química 12]

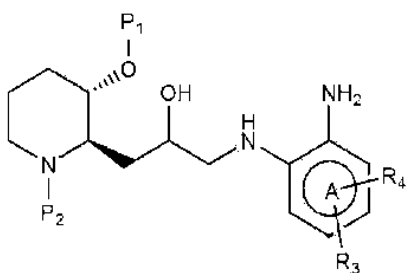


[Fórmula Química 13]

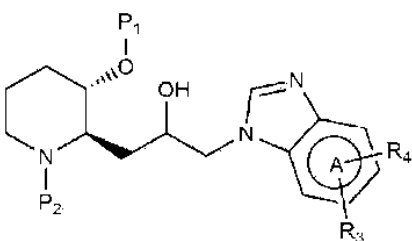


10

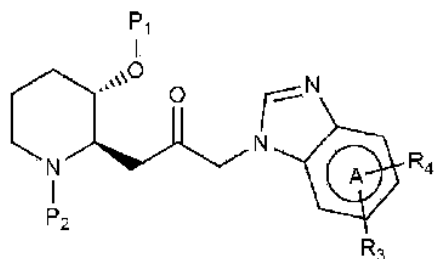
[Fórmula Química 14]



[Fórmula Química 15]



[Fórmula Química 16]



en las Fórmulas Químicas 11 a 16,

P₁ y P₂ son cada uno independientemente (terc-butildimetilsilil)oxi o benciloxicarbonilo,

5 A es un anillo de benceno o un anillo de piridina,

R₃ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄, y

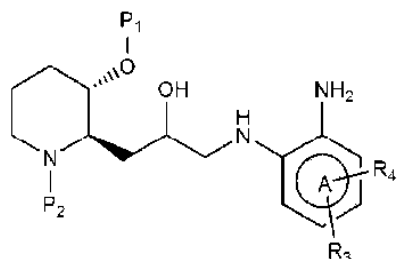
R₄ es halógeno.

15. Un método para preparar un compuesto representado mediante la siguiente Fórmula Química 21 que comprende las etapas de

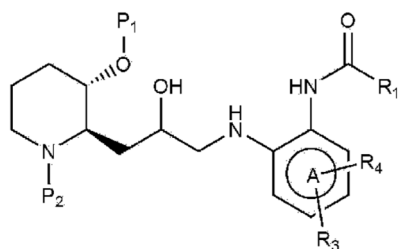
10 1) hacer reaccionar un compuesto representado mediante la Fórmula Química 14 y ácido carboxílico R₁-sustituido (R₁-COOH) en presencia de un reactivo de acoplamiento de amida seleccionado del grupo que consiste en hidrocloreto de bis-(2-oxo-3-oxazolidinil)fosforilo, hidrocloreto de 1-etil-(3-(3-dimetilamino)propil)-carbodiimida, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris-(pirrolidino)fosfonio, benzotriazol-ol, hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi) tris(dimetilamino)fosfonio y hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N,N'-tetrametiluronio, y una base
 15 seleccionada del grupo que consiste en trietilamina, di-isopropil etilamina, piridina, dimetilanelina, dimetilaminopiridina e hidróxido sódico, para preparar un compuesto representado mediante la Fórmula Química 20; y

2) hacer reaccionar un compuesto representado mediante la Fórmula Química 20 i) en presencia de ortoformiato de trimetilo u ortoformiato de trietilo, y ácido para-toluensulfónico o para-toluensulfonato de piridinio, o ii) en presencia de ácido fórmico, para preparar un compuesto representado mediante la Fórmula Química 21:

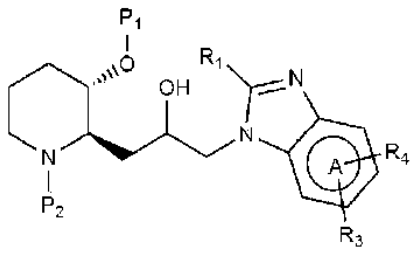
20 [Fórmula Química 14]



[Fórmula Química 20]



[Fórmula Química 21]



en las Fórmulas Químicas 14, 20 y 21,

P₁ y P₂ son cada uno independientemente (terc-butildimetilsilil)oxi o benciloxycarbonilo,

A es un anillo de benceno o un anillo de piridina,

5 R₁ es hidrógeno o hidroxialquilo C₁₋₄,

R₃ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄, y

R₄ es halógeno.