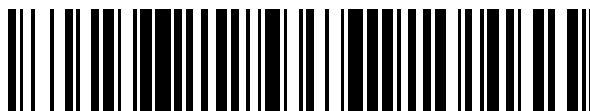


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 795 368**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/12** (2006.01)

**C07D 235/04** (2006.01)

**A61K 31/4427** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.06.2015 PCT/KR2015/006377**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.12.2015 WO15199418**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.06.2015 E 15812382 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.04.2020 EP 3159335**

54 Título: **Compuesto heterocíclico novedoso**

30 Prioridad:

**23.06.2014 KR 20140076674**

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

**23.11.2020**

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 2 795 368 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 novedoso

**[Campo técnico]**

5 La presente invención se refiere a un compuesto heterocíclico que puede usarse eficazmente en la prevención o el tratamiento de un cáncer, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad autoinmune o una fibrosis, un método para preparar el mismo, y una composición farmacéutica que lo comprende.

**[Antecedentes de la técnica]**

10 La PRS (prolil-ARNt sintetasa) es un grupo enzimático de la familia aminoacil-ARNt sintetasa (ARS) y sirve para activar un aminoácido para la síntesis de proteínas. Es decir, ARS realiza una función de traducción para formar un aminoacil adenilato (AA-AMP) y luego transferir el aminoácido activado al extremo 3 del ARNt correspondiente. Dado que la ARS desempeña un papel importante en la síntesis de proteínas, los inhibidores de ARS suprimen el crecimiento de todas las células. Por lo tanto, ARS ha sido reconocido como una diana prometedor para un agente terapéutico para tratar enfermedades que deberían suprimir los antibióticos o la sobreexpresión celular (Nature, 2013, 494: 121-125).

15 PRS está presente en, o funciona como, un complejo multisintetasa (MSC) en forma de EPRS (Glutamil-Prolil-ARNt Sintetasa). En particular, entre diversos MSC, se ha notificado que EPRS está estrechamente relacionado con diversos tumores sólidos (véase, Nat. Rev. Cancer, 2011, 11, 708-718). En los últimos años, se ha notificado que EPRS se sobreexpresa en células PANC-1 que son células cancerosas pancreáticas (J. Proteome Res, 2012, 11: 554-563).

20 Se sabe que EPRS se separa de MSC mediante la estimulación de interferón-gamma para formar el complejo gAIT (inhibidor de la traducción activado por gamma-Interferón), lo que suprime la síntesis de diferentes proteínas inflamatorias, incluida la Cp (ceruloplasmina) (Cell, 2012, 149: 88-100).

25 La única sustancia, conocida como el inhibidor de PRS, es la halofuginona. La halofuginona es un derivado de febrifugina derivada de productos naturales y tiene efectos antipalúdicos y diversos efectos antiinflamatorios. También puede utilizarse como aditivo para piensos. Actualmente, la halofuginona se está estudiando clínicamente como agente anticancerígeno, un agente antiinflamatorio (J Immunol, 2014, 192 (5), 2167-76), agentes terapéuticos para el tratamiento de enfermedades autoinmunes (Arthritis Rheumatol, 2014, 66 (5), 1195-207) y agentes terapéuticos para el tratamiento de enfermedades fibróticas (World J gastroenterol, 2014, 20 (40), 14778-14786) (Bioorg. Med. Chem 2014, 22, 1993-2004).

30 Sin embargo, se ha notificado que la halofuginona actúa sobre varias dianas y tiene una toxicidad muy grave (Bioorg. Med. Chem Lett., 2007, 17: 4140-4143), y además existe el riesgo de genotoxicidad (The EFSA Journal, 2003, 8: 1-45) Por lo tanto, descubrir inhibidores de PRS que tienen mayor seguridad para el cuerpo humano entre las sustancias capaces de inhibir PRS como la halofuginona tiene importancia en términos de desarrollar un agente anticancerígeno de la próxima generación que pueda usarse como un agente antifibrosis, un agente antiinflamatorio, un agente terapéutico autoinmune solo o en combinación con un agente anticancerígeno específico existente.

35 El derivado WO2010/19210A2 se refiere a derivados de halofuginona (o derivados halogenados de febrifugina) útiles para el tratamiento de trastornos asociados con la inhibición de la glutamil-propil-ARNt sintetasa, la diferenciación Th17 y la inducción de respuesta de inanición de aminoácidos, tales como inflamación crónica, fibrosis, enfermedades autoinmunes, cicatrización, angiogénesis, trasplante, implante o rechazo de dispositivos, daño isquémico, infecciones virales y trastornos neurodegenerativos. Estos derivados son menos tóxicos que la halofuginona o la febrifugina.

El documento WO2013/106702A1 describe halofuginol y derivados del mismo en la misma indicación terapéutica.

40 A este respecto, los presentes inventores han realizado numerosos estudios para desarrollar un compuesto de molécula pequeña novedoso con toxicidad reducida al mismo tiempo que tenga un efecto inhibitor de la enzima PRS, y han encontrado que el compuesto que tiene una estructura novedosa que se describirá más adelante inhibe selectivamente la PRS, completando así la presente invención.

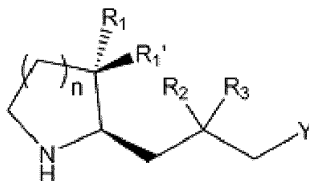
**[Descripción detallada de la invención]****45 [Problema técnico]**

La presente invención proporciona un compuesto heterocíclico novedoso que puede usarse eficazmente en la prevención o el tratamiento de un cáncer, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad autoinmune o una fibrosis, un método para preparar el mismo y una composición farmacéutica que lo comprende.

**[Solución técnica]**

50 Con el fin de lograr los objetos anteriores, la presente invención proporciona un compuesto representado por la siguiente fórmula química 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

[Fórmula química 1]



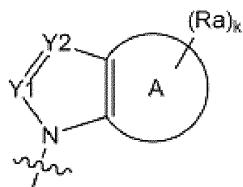
en la fórmula química 1,

n es 1 o 2,

5 R<sub>1</sub> es hidrógeno o hidroxilo,

R<sub>1</sub>' es hidrógeno,

R<sub>2</sub> es hidroxilo, halógeno, amino, alquilamino C<sub>1-4</sub>, di(alquil C<sub>1-4</sub>)amino o alcoxilo C<sub>1-4</sub>; R<sub>3</sub> es hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> o haloalquilo C<sub>1-4</sub>; o R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> juntos forman un oxo (=O), hidroxiiimino (=N-OH) o alcoxiimino C<sub>1-4</sub> (=N-O-(alquilo C<sub>1-4</sub>));



10 Y es

Y<sub>1</sub> es N, CH o CR<sub>4</sub>,

en donde R<sub>4</sub> es alquilo C<sub>1-4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con alcoxilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, o -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, en donde m es un número entero de 1 a 4, y R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>,

15 Y<sub>2</sub> es N o CH,

A es benceno, heteroarilo que tiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno, o ciclohexeno, como un anillo de seis miembros,

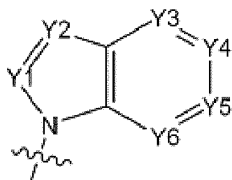
k es un número entero de 0 a 4, y

cada uno de Ra es independientemente alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, haloalcoxilo C<sub>1-4</sub>, halógeno, ciano o carboxilo.

20 Preferiblemente, R<sub>2</sub> es hidroxilo, flúor, amino, metilamino, dimetilamino o metoxilo; R<sub>3</sub> es hidrógeno, flúor, metilo o trifluorometilo; o R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> juntos forman oxo (=O), hidroxiiimino (=N-OH) o metoxiiimino (=N-OCH<sub>3</sub>).

También preferiblemente, A es benceno, piridina, pirimidina o ciclohexeno.

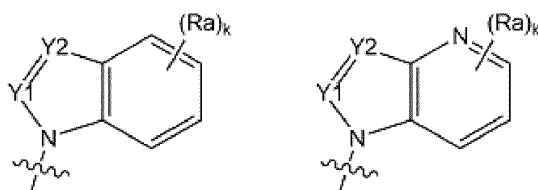
También preferiblemente, R<sub>4</sub> es metilo, etilo, hidroximetilo, hidroxietilo, 1-hidroxietilo, trifluorometilo, metoximetilo, aminometilo o (dimetilamino)metilo.



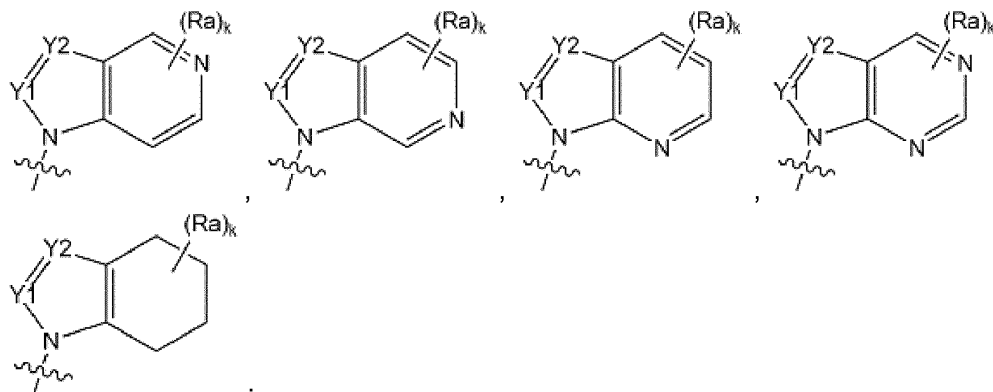
25 También preferiblemente, Y es

Y<sub>3</sub> es N o C-R<sub>5</sub>; Y<sub>4</sub> es N o C-R<sub>6</sub>; Y<sub>5</sub> es N o C-R<sub>7</sub>; Y<sub>6</sub> es N o C-R<sub>8</sub>,

30 R<sub>5</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub> o halógeno; R<sub>6</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, haloalcoxilo C<sub>1-4</sub>, halógeno, ciano o carboxilo; R<sub>7</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, haloalcoxilo C<sub>1-4</sub>, halógeno o ciano; R<sub>8</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, haloalcoxilo C<sub>1-4</sub> o halógeno. Más preferiblemente, R<sub>5</sub> es hidrógeno, metilo, trifluorometilo, flúor, cloro o bromo; R<sub>6</sub> es hidrógeno, metilo, trifluorometilo, trifluorometoxilo, flúor, cloro, bromo, ciano o carboxilo; R<sub>7</sub> es hidrógeno, metilo, trifluorometilo, flúor, cloro o bromo; y R<sub>8</sub> es hidrógeno, metilo, trifluorometilo, trifluorometoxilo, cloro o bromo.



También preferiblemente, Y es



- 5 ; k es un número entero de 0 a 2. Más preferiblemente, cada uno de Ra es independientemente alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, haloalcoxilo C<sub>1-4</sub>, halógeno, ciano o carboxilo. Lo más preferiblemente, cada uno de Ra es independientemente metilo, trifluorometilo, trifluorometoxilo, flúor, cloro, bromo, ciano o carboxilo.

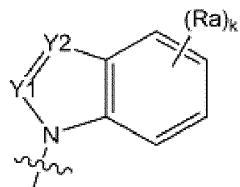
También preferiblemente, en la fórmula química 1,

n es un número entero de 1 o 2,

R<sub>1</sub> es hidrógeno, o hidroxilo,

R<sub>1</sub>' es hidrógeno,

- 10 R<sub>2</sub> es hidroxilo, halógeno, alquilamino C<sub>1-4</sub> o alcoxilo C<sub>1-4</sub>; R<sub>3</sub> es hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> o haloalquilo C<sub>1-4</sub>; o R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> juntos forman un oxo (=O), hidroxiimino (=N-OH) o alcoxiimino C<sub>1-4</sub> (=N-O-(alquilo C<sub>1-4</sub>));



Y es

Y1 es CH o CR<sub>4</sub>,

- 15 en donde R<sub>4</sub> es alquilo C<sub>1-4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con alcoxilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con amino, o alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con di(alquil C<sub>1-4</sub>)amino,

Y2 es N,

k es un número entero de 0 a 2,

cada uno de Ra es independientemente alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, haloalcoxilo C<sub>1-4</sub>, o halógeno.

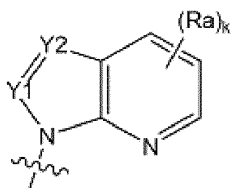
Además, preferiblemente, en la fórmula química 1,

- 20 n es 2,

R<sub>1</sub> es hidroxilo,

R<sub>1</sub>' es hidrógeno,

R<sub>2</sub> es hidroxilo; R<sub>3</sub> es hidrógeno; o R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> juntos forman un oxo (=O);



Y es

Y1 es CH,

Y2 es N,

k es un número entero de 0 a 2,

5 cada uno de Ra es independientemente alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, halógeno o ciano.

Son ejemplos típicos de los compuestos representados por la fórmula química 1 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos los siguientes:

- 1) 1-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)propan-2-ona,
- 2) 1-(5-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)propan-2-ona,
- 10 3) 1-(6-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)propan-2-ona,
- 4) 1-(5-bromo-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)propan-2-ona,
- 5) 1-(6-bromo-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)propan-2-ona,
- 6) 1-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)-3-(5-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)propan-2-ona,
- 7) 1-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)-3-(6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)propan-2-ona,
- 15 8) 1-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)-3-(7-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)propan-2-ona,
- 9) 1-(5,6-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)propan-2-ona,
- 10) 1-(5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)propan-2-ona,
- 11) 1-(4,5-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)propan-2-ona,
- 12) 1-(4,5-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)propan-2-ona,
- 20 13) 1-(5-fluoro-4-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)propan-2-ona,
- 14) 1-(5-cloro-4-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)propan-2-ona,
- 15) 1-(5-bromo-4-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)propan-2-ona,
- 16) 1-(4,5-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)propan-2-ona,
- 17) 1-(5-fluoro-4-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)propan-2-ona,
- 25 18) 1-(5-bromo-4-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)propan-2-ona,
- 19) 1-(4-bromo-5-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)propan-2-ona,
- 20) 1-(5-bromo-4-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)propan-2-ona,
- 21) 1-(4-cloro-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)propan-2-ona,
- 22) 1-(5-bromo-4-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)propan-2-ona,
- 30 23) 1-(6-bromo-4-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)propan-2-ona,
- 24) 1-(6-cloro-4-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)propan-2-ona,
- 25) 1-(5,6-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)propan-2-ona,
- 26) 1-(6-bromo-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)propan-2-ona,
- 27) 1-(5,6-dibromo-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)propan-2-ona,

## ES 2 795 368 T3

- 28) 1-(6-cloro-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona,
- 29) 1-(5-bromo-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona,
- 30) 1-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)-3-(5-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)propan-2-ona,
- 31) 1-(6-bromo-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona,
- 5 32) 1-(6-cloro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona,
- 33) 1-(7-bromo-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona,
- 34) 1-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)-3-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)propan-2-ona,
- 35) 1-(5-bromo-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona,
- 36) 1-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)-3-(5-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)propan-2-ona,
- 10 37) 1-(6-bromo-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona,
- 38) 3-(3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)-2-oxopropil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carbonitrilo,
- 39) 1-(6-cloro-7-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona,
- 40) 1-(6-bromo-7-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona,
- 41) 1-(5,7-dicloro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona,
- 15 42) 1-(6-bromo-7-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona,
- 43) sal clorhidrato del ácido 3-(3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)-2-oxopropil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-carboxílico,
- 44) sal clorhidrato de 1-(6-cloro-9H-purin-9-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona,
- 45) 1-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)-3-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)propan-2-ona,
- 20 46) 1-(5,6-dicloro-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona,
- 47) 1-(4,5-difluoro-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona,
- 48) 1-(5,6-dicloro-2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona,
- 49) 1-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)-3-(2-metil-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)propan-2-ona,
- 50) 1-(5,6-dicloro-2-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona,
- 25 51) 1-(5,6-dicloro-2-((dimetilamino)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona,
- 52) 1-(2-(aminometil)-5,6-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona,
- 53) 1-(6-fluoro-2-(2-hidroxietil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona,
- 54) 1-(2-((R)-1-hidroxietil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona,
- 30 55) 1-(2-((S)-1-hidroxietil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona,
- 56) 1-(2-(hidroximetil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona,
- 57) 1-(5-bromo-2-(hidroximetil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona,
- 58) 1-(6-bromo-2-(hidroximetil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona,
- 59) 1-(2-(hidroximetil)-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona,
- 35 60) 1-(2-(hidroximetil)-5-(trifluorometoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona,
- 61) 1-(2-(hidroximetil)-7-(trifluorometoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona,

- 62) 1-(2-(hidroximetil)-4,5-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona,  
63) 1-(5,6-dicloro-2-(metoximetil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona,  
64) oxima de 1-(5,6-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona,  
5 65) oxima de 1-(5,6-dicloro-2-(hidroximetil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona,  
66) oxima de 1-(6-bromo-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona,  
67) O-metil oxima de 1-(5,6-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona,  
68) 1-(2-(hidroximetil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona,  
69) (2R,3S)-2-(3-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-hidroxiopropil)piperidin-3-ol,  
10 70) (2R,3S)-2-(3-(5,6-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-hidroxiopropil)piperidin-3-ol,  
71) (2R,3S)-2-(3-(5-bromo-4-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-hidroxiopropil)piperidin-3-ol,  
72) (2R,3S)-2-(3-(5-bromo-4-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-hidroxiopropil)piperidin-3-ol,  
73) (2R,3S)-2-(3-(4-bromo-5-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-hidroxiopropil)piperidin-3-ol,  
74) (2R,3S)-2-(3-(5-bromo-4-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-hidroxiopropil)piperidin-3-ol,  
15 75) (2R,3S)-2-(3-(4,5-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-hidroxiopropil)piperidin-3-ol,  
76) (2R,3S)-2-(3-(5-cloro-4-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-hidroxiopropil)piperidin-3-ol,  
77) (2R,3S)-2-(3-(6-cloro-7-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-2-hidroxiopropil)piperidin-3-ol,  
78) (2R,3S)-2-(3-(6-bromo-7-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-2-hidroxiopropil)piperidin-3-ol,  
79) (2R,3S)-2-(3-(6-bromo-7-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-2-hidroxiopropil)piperidin-3-ol,  
20 80) (2R,3S)-2-(3-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-hidroxi-2-metilpropil)piperidin-3-ol,  
81) (2R,3S)-2-(3-(5,6-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-fluoropropil)piperidin-3-ol,  
82) (2R,3S)-2-(3-(5,6-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2,2-difluoropropil)piperidin-3-ol,  
83) (2R,3S)-2-(3-(5,6-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-metoxipropil)piperidin-3-ol,  
84) (2R,3S)-2-(3-(5,6-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-hidroxi-2-metilpropil)piperidin-3-ol,  
25 85) (2R,3S)-2-(2-((5-bromo-4-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil)piperidin-3-ol,  
86) (2R,3S)-2-(3-(5,6-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-(metilamino) propil)piperidin-3-ol,  
87) 1-(5,6-dicloro-2-(hidroximetil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona,  
88) (2R,3S)-2-(3-(5,6-dicloro-2-(hidroximetil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-hidroxiopropil)piperidin-3-ol,  
89) (2R,3S)-2-(3-(5-bromo-4-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-hidroxiopropil)piperidin-3-ol,  
30 90) (S)-1-(5,6-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-(pirrolidin-2-il)propan-2-ona,  
91) 1-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona,  
92) 1-(6-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona,  
93) 1-(7-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona,  
94) 1-(6-bromo-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona,  
35 95) 1-(3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)-2-oxopropil)-4-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo,  
96) 1-(5-cloro-1H-indazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona,  
97) 1-(4-bromo-5-metil-1H-indazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona,

98) 1-(5-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)propan-2-ona,

99) 1-(5-cloro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)propan-2-ona, y

100) 1-(6-cloro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)propan-2-ona.

5 El compuesto según la presente invención puede estar presente en forma de una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable. Como sal, puede usarse, sin limitación, una sal usada comúnmente en la técnica, tal como una sal de adición de ácido formada con un ácido libre farmacéuticamente aceptable. El término "sal farmacéuticamente aceptable" tal como se usa en el presente documento se refiere a cualquier sal de adición orgánica o inorgánica del compuesto de fórmula química 1 cuya concentración muestra acciones eficaces relativamente no tóxicas e inofensivas para un paciente, y cuyos efectos secundarios no disminuyen la eficacia beneficiosa del  
10 compuesto anterior.

La sal de adición de ácido puede prepararse usando un método convencional, por ejemplo, disolviendo el compuesto en un exceso de disolución acuosa del ácido seguido de la precipitación de la sal resultante usando un disolvente orgánico miscible en agua, tal como metanol, etanol, acetona o acetonitrilo. El compuesto de la misma cantidad molar de un compuesto y un ácido o alcohol en agua (por ejemplo, glicol monometil éter) pueden calentarse y,  
15 posteriormente, la mezcla resultante puede secarse por evaporación, o las sales precipitadas pueden filtrarse por succión.

Como ácido libre, pueden usarse un ácido inorgánico y un ácido orgánico. Los ejemplos del ácido inorgánico pueden incluir ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido tartárico, y similares. Los ejemplos del ácido orgánico pueden incluir ácido metanosulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético,  
20 ácido maleico, ácido succínico, ácido oxálico, ácido benzoico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido mandélico, ácido propiónico, ácido cítrico, ácido láctico., ácido glicólico, ácido glucónico, ácido galacturónico, ácido glutámico, ácido glutárico, ácido glucurónico, ácido aspártico, ácido ascórbico, ácido carbónico, ácido vanílico, ácido yodhídrico y similares, pero no se limitan a los mismos.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención incluyen sales de grupos ácidos o básicos que pueden estar presentes en los compuestos de fórmula química 1, a menos que se indique de otro modo.  
25

Las sales de los compuestos heterocíclicos de la presente invención, que son sales farmacéuticamente aceptables, pueden usarse sin limitación si son las sales de compuestos heterocíclicos que muestran actividades inhibitoras de la enzima PRS equivalentes a los compuestos heterocíclicos.

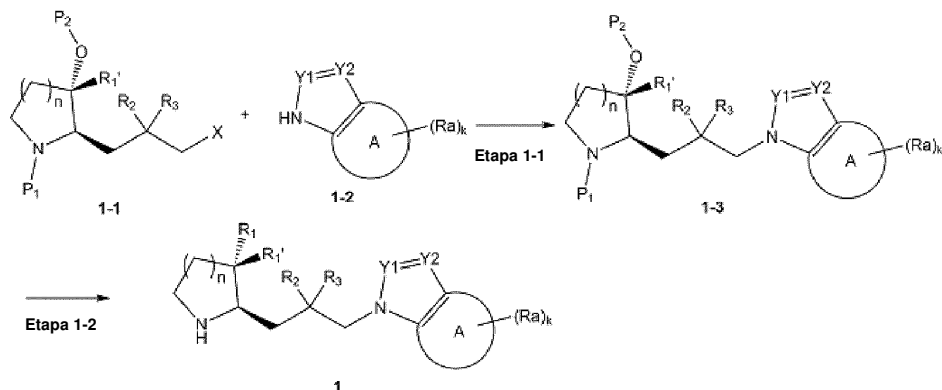
Los compuestos representados por la fórmula química 1 según la presente invención incluyen sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, así como todos los posibles hidratos, solvatos y todos los posibles estereoisómeros, que pueden prepararse a partir de los mismos, pero no están limitados a los mismos. Los solvatos y estereoisómeros de los compuestos representados por la fórmula química 1 pueden prepararse a partir de los compuestos representados por la fórmula química 1 usando métodos conocidos en la técnica.  
30

También, el compuesto representado por la fórmula química 1 según la presente invención puede prepararse en forma cristalina o no cristalina. Cuando el compuesto se produce en forma cristalina, puede estar opcionalmente hidratado o solvatado. La presente invención puede incluir no solo hidratos estequiométricos de los compuestos representados por la fórmula química 1, sino también compuestos que contienen una cantidad diversa de agua. Los solvatos de los compuestos representados por la fórmula química 1 según la presente invención incluyen tanto solvatos estequiométricos como solvatos no estequiométricos.  
35

La presente invención también proporciona un método para preparar un compuesto representado por la fórmula química 1. Como ejemplo, proporciona un método para preparar un compuesto representado por la fórmula química 1 tal como se muestra en el siguiente esquema de reacción 1:  
40



## [Esquema de reacción 1]



En el esquema de reacción 1, R<sub>1</sub>, R<sub>1</sub>', R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, A, Ra y k son tal como se definieron previamente, X es halógeno y P<sub>1</sub> y P<sub>2</sub> significa cada uno independientemente un grupo protector. Sin embargo, cuando R<sub>1</sub> es hidrógeno, se sustituye hidrógeno en lugar de O-P<sub>2</sub>.

Preferiblemente, P<sub>1</sub> es cualquier grupo protector seleccionado del grupo que consiste en carbobenciloilo (Cbz), para-metoxibenciloilo (Moz), terc-butiloxicarbonilo (Boc), 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc), acetilo (Ac), benzoilo (Bz), bencilo (Bn) y para-metoxibencilo (PMB). Preferiblemente, P<sub>2</sub> es cualquier grupo protector seleccionado del grupo que consiste en acetilo, benzoilo, bencilo, beta-metoxietoximetil éter (MEM), metoximetil éter (MOM), para-metoxibencil éter (PMB), metiltiometil éter, pivaloilo (Piv), tetrahidropirano (THP), tritilo (trifenilmetilo, Tr), terc-butildimetilsililo (TBDMS), triisopropilsilil (TIPS) éter y etoxietil éter (EE).

La etapa 1-1 es una etapa de preparación de un compuesto representado por la fórmula química 1-3 haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula química 1-1 con un compuesto representado por la fórmula química 1-2. La reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de una base. Pueden usarse bases inorgánicas convencionales como base. Los ejemplos no limitativos de las bases inorgánicas pueden incluir carbonato de potasio o carbonato de cesio. Además, la reacción puede llevarse a cabo preferiblemente en un disolvente polar tal como dimetilformamida, dimetilsulfóxido, dioxano o tetrahidrofurano a de 0°C a 100°C durante 10 minutos a 12 horas.

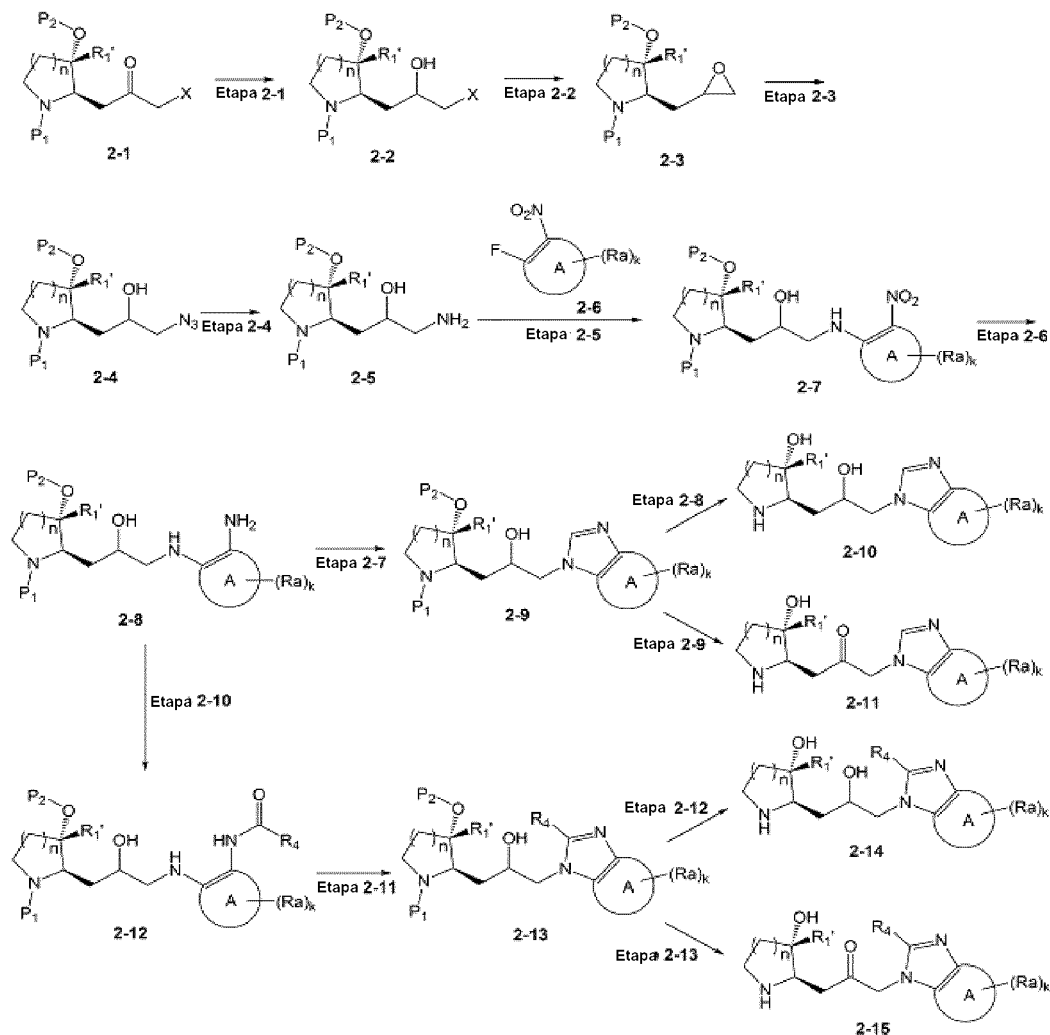
Además, el compuesto representado por la fórmula química 1-1 está disponible comercialmente o puede prepararse usando un método conocido (por ejemplo, McLaughlin y Evans, J. Org Chem, 2010, 75: 518-521), pero no se limitan al mismo.

La etapa 1-2 es una etapa de preparación de un compuesto representado por la fórmula química 1 según la presente invención sometiendo un compuesto representado por la fórmula química 1-3 a una reacción de desprotección. La reacción se lleva a cabo preferiblemente en condiciones ácidas. Los ejemplos no limitativos de los ácidos pueden incluir ácido clorhídrico, ácido brómico, ácido fluorhídrico, ácido trifluoroacético o similares. Preferiblemente, el disolvente de reacción puede usar o no un disolvente orgánico polar. Preferiblemente, cuando se usa un solvente orgánico polar, puede usarse como disolvente diclorometano, cloroformo, tolueno, dimetilformamida, dioxano, tetrahidrofurano o similares, y la reacción puede llevarse a cabo a de temperatura ambiente a 100°C durante de 10 minutos a 6 horas.

El esquema de reacción 1 anterior puede modificarse según sea necesario dentro del intervalo que no se aparte del propósito de la presente invención. Por ejemplo, cuando se necesita un grupo protector dependiendo de los sustituyentes, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y/Ra, sus sustituyentes pueden protegerse previamente con un grupo protector hasta una etapa final.

Como aún otro ejemplo, la presente invención proporciona un método para preparar los compuestos representados por las fórmulas químicas 2-10, 2-11, 2-14 o 2-15 entre los compuestos representados por la fórmula química 1, tal como se muestra en el siguiente esquema de reacción 2:

[Esquema de reacción 2]



En el esquema de reacción 2, n, R<sub>1</sub>', R<sub>4</sub>, A, Ra y k son tal como se definieron previamente, P<sub>1</sub> y P<sub>2</sub> son tal como se definen en el esquema de reacción 1, y X es halógeno. Preferiblemente, X es bromo.

5 La etapa 2-1 es una etapa de preparación de un compuesto representado por la fórmula química 2-2 haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula química 2-1 en presencia de una base. Como base, puede usarse una base inorgánica convencional, y los ejemplos no limitativos de la misma pueden incluir borohidruro de sodio, hidruro de litio y aluminio, carbonato de sodio, formiato de sodio, cloruro de cerio, o borano-tetrahidrofurano. Además, la reacción puede llevarse a cabo en un disolvente polar tal como metanol, etanol, tetrahidrofurano, acetona, tolueno, éter dietílico o diclorometano a de -78°C a 20°C durante de 10 minutos a 12 horas.

10 La etapa 2-2 es una etapa de preparación de un compuesto representado por la fórmula química 2-3 haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula química 2-2 en presencia de una base. Como base, puede usarse una base inorgánica convencional, y los ejemplos no limitativos de la misma pueden incluir hidróxido de potasio, hidruro de litio, fluoruro de potasio, hidruro de sodio, etóxido de sodio, carbonato de potasio o terc-butóxido de potasio. Además, la reacción puede llevarse a cabo en un disolvente polar tal como metanol, tetrahidrofurano, acetona, dioxano, éter dietílico, diclorometano, dimetilformamida o acetonitrilo, a de 0°C a 20°C durante de 10 minutos a 24 horas.

15 La etapa 2-3 es una etapa de preparación de un compuesto representado por la fórmula química 2-4 haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula química 2-3 en condiciones ácidas en presencia de azida de sodio y/o trimetilsilil azida. Como ácido, puede usarse un ácido inorgánico o ácido orgánico convencional, y los ejemplos no limitativos del mismo pueden incluir cloruro de amonio, cloruro de tetrabutilamonio, ácido p-toluensulfónico, ácido acético, ácido clorhídrico o ácido sulfúrico. Además, la reacción puede llevarse a cabo en un disolvente polar tal como metanol, etanol, terc-butanol, acetona, dimetilformamida, acetonitrilo o agua a de 20°C a 100°C durante de 10 minutos a 48 horas.

5 La etapa 2-4 es una etapa de preparación de un compuesto representado por la fórmula química 2-5 haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula química 2-4 en presencia de una base. Como base, puede usarse una base inorgánica convencional, y los ejemplos no limitativos de la misma pueden incluir borohidruro de sodio, hidruro de litio y aluminio, paladio, níquel o trifenilfosfina. Además, la reacción puede llevarse a cabo en un disolvente polar tal como metanol, etanol, tetrahidrofurano, acetona, tolueno, dioxano, dimetilformamida, acetonitrilo, éter dietílico, diclorometano o agua a de 20°C a 80°C durante de 10 minutos a 18 horas.

10 La etapa 2-5 es una etapa de preparación de un compuesto representado por la fórmula química 2-7 haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula química 2-5 y un compuesto representado por la fórmula química 2-6 en presencia de una base. Como base, puede usarse una base inorgánica convencional o una base orgánica, y los ejemplos no limitativos de la base orgánica pueden incluir diisopropiletilamina o trimetilamina. Los ejemplos no limitativos de la base inorgánica pueden incluir carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de cesio o carbonato de calcio. Además, la reacción puede llevarse a cabo en un disolvente polar tal como metanol, etanol, butanol, tetrahidrofurano, acetona, tolueno, dimetilformamida, dimetilformsulfóxido, cloroformo, dioxano, acetonitrilo, éter dietílico o diclorometano a de 20°C a 150°C durante de 10 minutos a 24 horas.

15 La etapa 2-6 es una etapa de preparación de un compuesto representado por la fórmula química 2-8 haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula química 2-7 en presencia de hidrógeno y metal. Los ejemplos no limitativos del metal pueden incluir paladio, níquel u óxido de platino. Además, la reacción puede llevarse a cabo en un disolvente polar tal como metanol, etanol, isopropanol, tetrahidrofurano, dimetilformamida, acetato de etilo, diclorometano o agua a de 5°C a 50°C durante de 10 minutos a 12 horas.

20 La etapa 2-7 es una etapa de preparación de un compuesto representado por la fórmula química 2-9 haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula química 2-8 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 puede llevarse a cabo en un disolvente polar tal como metanol, etanol, tetrahidrofurano, tolueno, dioxano, dimetilformamida, acetona, cloroformo, acetato de etilo, diclorometano o acetonitrilo a de 20°C a 120°C durante de 10 minutos a 12 horas.

30 La etapa 2-8 es una etapa de preparación de un compuesto representado por la fórmula química 2-10 haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula química 2-9 en condiciones ácidas. Los ejemplos no limitativos del ácido pueden incluir ácido clorhídrico, ácido brómico, ácido fluorhídrico, ácido trifluoroacético o similares. Preferiblemente, el disolvente de reacción puede usar o no un disolvente orgánico polar. Preferiblemente, cuando se usa un disolvente orgánico polar, pueden usarse diclorometano, cloroformo, tolueno, dimetilformamida, dioxano, tetrahidrofurano o similares, y la reacción puede llevarse a cabo a de temperatura ambiente a 100°C durante de 10 minutos a 6 horas.

35 La etapa 2-9 es una etapa de preparación de un compuesto representado por la fórmula química 2-11 i) haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula química 2-9 con un agente oxidante, y ii) haciendo reaccionar el producto de reacción de la misma manera que en la etapa 2-8. Los ejemplos no limitativos del agente oxidante pueden incluir peryodinano de Dess-Martin, peróxido de hidrógeno o cloruro de oxalilo. Además, la reacción puede llevarse a cabo en un disolvente polar tal como diclorometano, dimetilformamida, dimetilformsulfóxido, tolueno, cloroformo, tetrahidrofurano, acetona, acetonitrilo éter dietílico, o acetato de etilo a de -78°C a 30°C durante de 10 minutos a 12 horas.

40 La etapa 2-10 es una etapa de preparación de un compuesto representado por la fórmula química 2-12 haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula química 2-8 con un ácido carboxílico sustituido con R<sub>4</sub> (R<sub>4</sub>-COOH) en presencia de un reactivo de acoplamiento de amida de clorhidrato de bis-(2-oxo-3-oxazolidinil)fosforilo, clorhidrato de 1-etil-(3-(3-dimetilamino)propil)-carbodiimida, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris-(pirrolidin) 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-isopropiletilamina, piridina, dimetilaminilina, dimetilaminopiridina o hidróxido de sodio. La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente polar tal como metanol, etanol, propanol, tetrahidrofurano, tolueno, dioxano, dimetilformamida, diclorometano, acetonitrilo o acetona a de -20°C a 80°C durante de 5 minutos a 18 horas.

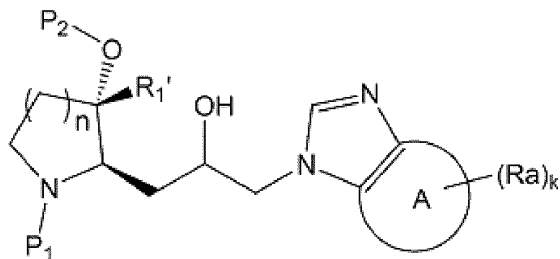
50 La etapa 2-11 se lleva a cabo de la misma manera que en la etapa 2-7, excepto que se usa el compuesto representado por la fórmula química 2-12.

Las etapas 2-12 y 2-13 se llevan a cabo de la misma manera que en las etapas 2-8 y 2-9, excepto que se usa el compuesto representado por la fórmula química 2-13.

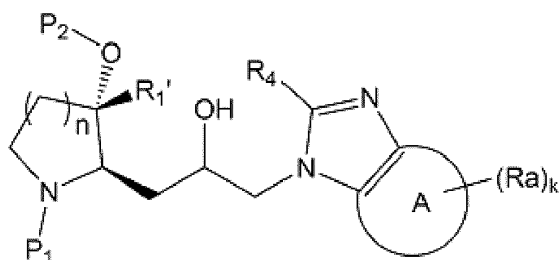
55 El esquema de reacción 2 anterior puede modificarse según sea necesario con el intervalo que no se aparta del propósito de la presente invención. Por ejemplo, cuando se necesita un grupo protector dependiendo de los sustituyentes, R<sub>4</sub> y/o Ra, estos sustituyentes pueden protegerse previamente con un grupo protector hasta la etapa final.

Además, la presente invención proporciona un compuesto representado por la fórmula química 2-9 o un compuesto representado por la fórmula química 2-13, como un intermedio que puede usarse en la preparación del compuesto representado por la fórmula química 1.

[Fórmula química 2-9]



[Fórmula química 2-13]



en las fórmulas químicas 2-9 y 2-13,

$P_1$  y  $P_2$  son cada uno independientemente un grupo protector tal como se define en el esquema de reacción 1, y

10  $n$ ,  $R_1'$ ,  $R_4$ ,  $A$ ,  $k$  y  $Ra$  son tal como se definen en la fórmula química 1.

El compuesto representado por la fórmula química 2-9 puede prepararse mediante la etapa 2-5 a través de la etapa 2-7 del esquema de reacción 2 mencionado anteriormente. Además, el compuesto representado por la fórmula química 2-13 puede prepararse mediante las etapas 2-5, 2-6, 2-10 y 2-11 del esquema de reacción 2 mencionado anteriormente.

15 Además, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para la prevención o el tratamiento de cánceres, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes o fibrosis, que comprende un compuesto representado por la fórmula química 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 El término "prevención", tal como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier acto para retrasar o inhibir la aparición, propagación o recurrencia de un cáncer, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad autoinmune o una fibrosis mediante la administración de la composición de la presente invención, y "tratamiento" se refiere a cualquier acto para mejorar o cambiar los síntomas de las enfermedades anteriores para mejor mediante la administración de la composición de la presente invención.

La composición de la presente invención puede usarse eficazmente en la prevención o tratamiento de cáncer, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes o fibrosis inhibiendo la actividad enzimática de PRS.

25 La composición de la presente invención puede usarse en diversas formas, tales como formas de dosificación oral de polvos, gránulos, comprimidos, cápsulas, suspensiones, emulsiones, jarabes, aerosoles e inyecciones de una disolución inyectable estéril, que se formulan mediante el método convencional según el propósito de cada uno de los usos previstos. La composición puede administrarse a través de diversas vías, incluida la administración oral o intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, rectal y tópica. Los ejemplos de portadores, excipientes o diluyentes adecuados que pueden incluirse en esta composición pueden incluir lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, xilitol, eritritol, maltitol, almidón, goma acacia, alginato, gelatina, fosfato de calcio, silicato de calcio, celulosa, metilcelulosa, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, agua, hidroxibenzoato de metilo, hidroxibenzoato de propilo, talco, estearato de magnesio, aceite mineral, y similares. Además, la composición de la presente invención puede comprender adicionalmente cargas, anticoagulantes, lubricantes, humectantes, fragancias, emulsionantes, conservantes, y similares.

Una formulación sólida para administración oral incluye comprimidos, píldoras, polvos, gránulos, cápsulas y similares, y tales formas farmacéuticas sólidas se formulan mezclando la composición de la presente invención con uno o más excipientes, tales como almidón, carbonato de calcio, sacarosa, lactosa, gelatina y similares. También, pueden usarse lubricantes tales como estearato de magnesio y talco además de excipientes simples.

Una formulación líquida para administración oral puede ilustrarse como suspensiones, disoluciones, emulsiones, jarabes y similares, y puede incluir diversos excipientes tales como humectantes, edulcorantes, fragancias, conservantes y similares, además de agua y parafina líquida que se usan comúnmente diluyentes.

5 Una formulación para administración parenteral incluye disoluciones acuosas esterilizadas, disolventes no acuosos, agentes de suspensión, agentes de emulsión, agentes de liofilización y agentes supositorios. El disolvente no acuoso y el agente de suspensión pueden incluir propilenglicol, polietilenglicol, aceite vegetal tal como aceite de oliva, y ésteres inyectables tales como oleato de etilo. Como sustrato para el agente supositorio, pueden usarse Witepsol, Macrogol, Tween 61, manteca de cacao, manteca de laurina, glicerogelatina o similares. Por otro lado, las inyecciones pueden incluir aditivos convencionales tales como agentes solubilizantes, agentes isotónicos, agentes de suspensión, emulsionantes, estabilizadores, o conservantes.

La formulación puede prepararse según métodos convencionales de mezclado, granulación o recubrimiento, y puede contener un principio activo en el intervalo de aproximadamente el 0,1 al 75% en peso, y preferiblemente aproximadamente del 1 al 50% en peso. La formulación unitaria para un mamífero de aproximadamente 50 kg a 70 kg contiene aproximadamente de 10 mg a 200 mg de un principio activo.

15 La composición de la presente invención se administra en una cantidad farmacéuticamente eficaz. El término "cantidad farmacéuticamente eficaz", tal como se usa en el presente documento, se refiere a una cantidad que es suficiente para tratar la enfermedad en una razón beneficio/riesgo razonable aplicable para cualquier tratamiento médico, y que también es suficiente para no causar efectos secundarios. El nivel de cantidad eficaz puede determinarse según el tipo y la gravedad del estado de salud del paciente, el tipo de enfermedad, la gravedad de la enfermedad, la actividad del fármaco, la sensibilidad al medicamento, el método de administración, el tiempo de administración, la vía de administración, la velocidad de excreción, la duración del tratamiento, la combinación, los factores incluyendo otros medicamentos utilizados al mismo tiempo y otros factores bien conocidos en el campo de la medicina. La composición de la presente invención puede administrarse como terapia individual o en combinación con otras terapias, y puede administrarse simultáneamente con o secuencialmente a terapias convencionales, y una o varias veces. Es importante administrar la cantidad mínima que puede proporcionar el efecto máximo sin los efectos secundarios en consideración de todos los factores anteriores, que pueden determinarse fácilmente por los expertos en la técnica.

Una dosis preferida del compuesto según la presente invención puede variarse según el estado y el peso de un paciente, la gravedad de una enfermedad, el tipo de fármaco y la vía y duración de la administración, pero puede seleccionarse adecuadamente por los expertos en la técnica. Sin embargo, con el fin de lograr efectos deseables, el compuesto de la presente invención puede administrarse diariamente a una dosis de 0,0001 a 100 mg/kg (peso corporal), y preferiblemente de 0,001 a 100 mg/kg (peso corporal). La administración puede realizarse una vez al día o en dosis divididas cada día por vía oral o parenteral.

Además, la presente invención proporciona un método para prevenir o tratar cáncer, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes o fibrosis en un sujeto, que comprende administrar la composición farmacéutica descrita anteriormente a un sujeto que la necesita.

35 Tal como se usa en el presente documento, el término "sujeto" se refiere a un animal que comprende un ser humano, mono, vaca, caballo, oveja, cerdo, pollo, pavo, codorniz, gato, perro, ratón, rata, conejo o cobaya, que tienen cáncer o que potencialmente tiene cáncer. Las enfermedades anteriores pueden prevenirse o tratarse eficazmente administrando la composición farmacéutica de la presente invención al sujeto. La composición farmacéutica de la presente invención puede administrarse en combinación con agentes terapéuticos convencionales.

40 Tal como se usa en el presente documento, el término "administración" significa la introducción de una cantidad prescrita de una sustancia en un paciente de determinado método apropiado, y la composición de la presente invención puede administrarse a través de cualquiera de las vías generales siempre que pueda alcanzar un tejido diana. Específicamente, se contemplan una variedad de modos de administración, que incluyen por vía intraperitoneal, intravenosa, intramuscular, subcutánea, intradérmica, oral, tópica, intranasal, intrapulmonar e intrarrectal, pero la presente invención no se limita a estos modos de administración a modo de ejemplo. Además, la composición farmacéutica de la presente invención puede administrarse usando cualquier dispositivo capaz de suministrar los principios activos a las células diana. El modo y la formulación de administración preferibles son una inyección intravenosa, una inyección subcutánea, una inyección intradérmica, una inyección intramuscular, instilación, o similares. Las formulaciones inyectables pueden prepararse usando solución salina, disoluciones acuosas tales como la solución de Ringer y disoluciones no acuosas, tales como aceites vegetales, ésteres de ácidos grasos superiores (por ejemplo, ácido etil oleico, etc.), alcoholes (por ejemplo, etanol, alcohol bencílico, propilenglicol, glicerina, etc.). Las preparaciones inyectables pueden comprender portadores farmacéuticos, que incluyen un estabilizador para prevenir la degeneración (por ejemplo, ácido ascórbico, hidrogenosulfito de sodio, piro-sulfito de sodio, BHA, tocoferol, EDTA, etc.), un emulsionante, un agente tampón para el control del pH y un conservante para inhibir el crecimiento microbiano (por ejemplo, nitrato fenilmercurio, timerosal, cloruro de benzalconio, fenol, cresol, alcohol bencílico, etc.).

**[Efectos ventajosos]**

El compuesto heterocíclico novedoso de la presente invención puede suprimir selectivamente la actividad enzimática de PRS y, por lo tanto, puede usarse eficazmente para la prevención y el tratamiento del cáncer, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes o fibrosis, que son enfermedades provocadas por anomalías en la actividad de PRS.

**[Breve descripción de los dibujos]**

La figura 1 ilustra los resultados medidos de los números de fibras musculares cardíacas líticas y necróticas locales por número de unidades de miofibras del ventrículo izquierdo de ratón, que muestra el efecto del compuesto según un ejemplo de la presente invención.

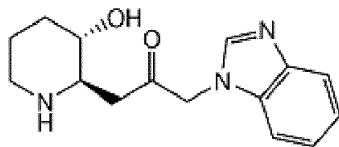
Las figuras 2 y 3 ilustran los resultados medidos de porcentajes de fibras de colágeno por unidad de área de ratón, que muestra el efecto del compuesto según un ejemplo de la presente invención.

La figura 4 ilustra los resultados medidos del nivel de expresión de ARNm del factor de crecimiento transformante de ratón beta1 (TGF- $\beta$ 1), que muestra el efecto del compuesto según un ejemplo de la presente invención.

**[Descripción detallada de las realizaciones]**

A continuación en el presente documento, se proporcionan ejemplos preferidos para una mejor comprensión de la invención. Sin embargo, los siguientes ejemplos son solo para fines ilustrativos, y la invención no pretende estar limitada por estos ejemplos.

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



(Etapa 1-1) Preparación de (2R,3S)-2-(3-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-oxopropil)-3-(terc-butildimetilsililoxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo

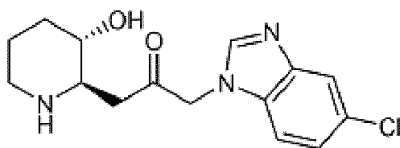
Se disolvió 1H-benzo[d]imidazol (50 mg, 0,42 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) a la que se añadió carbonato de potasio (120 mg, 0,85 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Luego, se le añadió (2R,3S)-2-(3-bromo-2-oxopropil)-3-(terc-butildimetilsililoxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo (210 mg, 0,42 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 luego se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida, y luego se purificó por cromatografía en columna (diclorometano:metanol = 10:1) para obtener el compuesto del título (180 mg, rendimiento: 80%).

(Etapa 1-2) Preparación de 1-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona

Se disolvió (2R,3S)-2-(3-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-oxopropil)-3-(terc-butildimetilsililoxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo (180 mg, 0,34 mmol) obtenido a partir de la etapa 1-1 se disolvió en disolución de ácido clorhídrico 6N (4 ml) y luego se agitó a reflujo durante 1 hora. Cuando se completó la reacción, la disolución de reacción se enfrió hasta 0°C, se neutralizó con carbonato de potasio (pH 7), y se extrajo con una disolución mixta de cloroformo y una pequeña cantidad de acetona. La fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida, y luego se recristalizó con éter dietílico para obtener el compuesto del título (66 mg, rendimiento: 70%).

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,18 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,18 (m, 2H), 5,32 (s, 2H), 4,83 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,94 (dd, 1H), 2,83 (d, 1H), 2,69 (m, 1H), 2,42 (m, 2H), 1,89 (m, 1H), 1,49 (m, 1H), 1,35 (m, 1H), 1,25 (m, 1H).

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



(Etapa 2-1) Preparación de (2R,3S)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-2-(3-(5-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-oxopropil)-piperidin-1-carboxilato de bencilo

El compuesto, que se obtuvo de la misma manera que en la etapa 1-1 del ejemplo 1, excepto que se usó 5-cloro-1H-benzo[d]imidazol en lugar de 1H-benzo[d]imidazol, se separó por medio de cromatografía de fluidos supercríticos para

obtener el compuesto del título (38 mg, rendimiento: 41%) (condición de separación: dióxido de carbono/etanol/dietanolamina = 70/30/0,1 (v/v/v), caudal: 2,5 ml/min, temperatura: 35°C, tiempo de retención del pico del compuesto = 8,5 min).

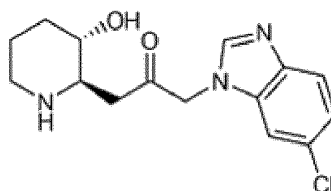
5  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8,14 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,29 (m, 6H), 5,34 (t, 1H), 5,18-5,00 (m, 2H), 4,61 (t, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,79 (dd, 1H), 3,12 (dd, 1H), 2,96-2,85 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,52 (d, 1H), 1,37 (m, 1H), 0,82 (d, 9H), 0,02 (m, 6H).

(Etapa 2-2) Preparación de 1-(5-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona

10 La reacción se llevó a cabo de la misma manera que en la etapa 1-2 del ejemplo 1, excepto que se usó (2R,3S)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-2-(3-(5-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-oxopropil)-piperidin-1-carboxilato de bencilo obtenido a partir de la etapa 2-1 en lugar de (2R,3S)-2-(3-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-oxopropil)-3-(terc-butildimetilsililoxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo, obteniendo así el compuesto del título (15 mg, rendimiento: 85%).

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8,08 (s, 1H), 7,66 (dd, 2H), 7,20 (dd, 1H), 5,33 (dd, 2H), 4,82 (d, 1H), 3,01 (m, 1H), 2,95 (dd, 1H), 2,83 (d, 1H), 2,66 (m, 1H), 2,41 (m, 2H), 2,13 (s, 1H), 1,90 (dd, 1H), 1,59 (d, 1H), 1,35 (m, 1H), 1,25 (m, 1H).

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



(Etapa 3-1) Preparación de (2R,3S)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-2-(3-(6-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-oxopropil)-piperidin-1-carboxilato de bencilo

20 El compuesto se obtuvo a partir de la etapa 2-1 del ejemplo 2 se separó mediante cromatografía de fluidos supercríticos (tiempo de retención del pico del compuesto = 8,09 min) en las mismas condiciones de separación que la etapa 2-1 del ejemplo 2, obteniendo así el compuesto del título (35 mg, rendimiento: 38%).

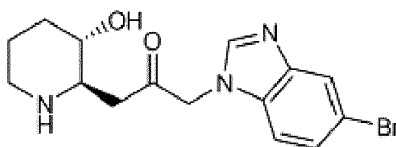
$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8,07 (s, 1H), 7,66-7,59 (m, 2H), 7,30-7,19 (m, 6H), 5,29 (m, 1H), 5,16-4,97 (m, 2H), 4,60 (t, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,76 (dd, 1H), 3,10 (m, 1H), 2,88 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,49 (d, 1H), 1,34 (m, 1H), 0,78 (d, 9H), -0,02 (m, 6H).

25 (Etapa 3-2) Preparación de 1-(6-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona

La reacción se llevó a cabo de la misma manera en la etapa 1-2 del ejemplo 1, 1-2 del ejemplo 1, excepto que se usó (2R,3S)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-2-(3-(6-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-oxopropil)-piperidin-1-carboxilato de bencilo en lugar de (2R,3S)-2-(3-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-oxopropil)-3-(terc-butildimetilsililoxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo, obteniendo así el compuesto del título (17 mg, rendimiento: 81%).

30  $^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8,11 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,25 (dd, 1H), 5,34 (dd, 2H), 4,82 (d, 1H), 3,01 (m, 1H), 2,93 (dd, 1H), 2,81 (d, 1H), 2,66 (m, 1H), 2,38 (m, 2H), 2,08 (s, 1H), 1,90 (d, 1H), 1,58 (d, 1H), 1,34 (m, 1H), 1,24 (m, 1H).

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



35 (Etapa 4-1) Preparación de (2R,3S)-2-(3-bromo-2-hidroxipropil)-3-(terc-butildimetilsililoxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo

40 Se disolvió (2R,3S)-2-(3-bromo-2-oxopropil)-3-(terc-butildimetilsililoxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo (5,0 g, 10,3 mmol) en un disolvente mixto de metanol y tetrahidrofurano (1:1) (20 ml) y luego se enfrió hasta 0°C. Luego, se le añadió borohidruro de sodio (390 mg, 10,3 mmol) y se agitó a 0°C durante 30 minutos. La temperatura se elevó hasta temperatura ambiente y la mezcla se agitó adicionalmente durante 12 horas. Cuando se completó la reacción, se llevaron a cabo reacciones posteriores sin procedimientos de purificación.

(Etapa 4-2) Preparación de (2R,3S)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-2-(oxirano-2-ilmetil)piperidin-1-carboxilato de bencilo

5 Se añadió hidróxido de potasio (200 mg, 3,6 mmol) disuelto en una pequeña cantidad de agua a la disolución de reacción de (2R,3S)-2-(3-bromo-2-hidroxiopropil)-3-(terc-butildimetilsililoxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo obtenida a partir de la etapa 4-1, y luego 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 luego se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida, y luego se purificó por cromatografía en columna (hexano:acetato de etilo = 4:1) para obtener el compuesto del título (3,4 g, rendimiento en dos etapas: 81%).

10 (Etapa 4-3) Preparación de (2R,3S)-2-((-3-azido-2-hidroxiopropil)-3-(terc-butildimetilsililoxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo

15 Se disolvió (2R,3S)-3-(terc-butildietilsililoxi)-2-(oxiran-2-ilmetil)piperidin-1-carboxilato de bencilo (3,4 g, 8,4 mmol) obtenido a partir de la etapa 4-2 en un disolvente mixto de metanol y agua (8:1) (90 ml), al que se le añadieron azida de sodio (2,7 g, 41 mmol) y cloruro de amonio (1,3 g, 25 mmol), y luego se agitó a reflujo a 70°C durante 6 horas. Cuando se completó la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y luego se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y luego se concentró a presión reducida, y luego se purificó por cromatografía en columna (hexano:acetato de etilo = 3:1) para obtener el compuesto del título (3,8 g, rendimiento: 98%).

(Etapa 4-4) Preparación de (2R,3S)-2-((-3-amino-2-hidroxiopropil)-3-(terc-butildimetilsililoxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo

20 Se disolvió (2R,3S)-2-((S)3-azido-2-hidroxiopropil)-3-(terc-butildimetilsililoxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo (1,5 g, 3,3 mmol) obtenido a partir de la etapa 4-3 en un disolvente mixto de tetrahidrofurano y agua (8:2) (50 ml) al que se le añadió trifenilfosfina (1,8 g, 6,7 mmol) y luego se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Cuando se completó la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida, y luego se purificó por cromatografía en columna (diclorometano:metanol = 9:1) para obtener el compuesto del título (1,2 g, rendimiento: 81%).

(Etapa 4-5) Preparación de (2R,3S)-2-((-3-((4-bromo-2-nitrofenil)amino)-2-hidroxiopropil)-3-(terc-butildimetilsililoxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo

30 Se disolvió (2R,3S)-2-((-3-amino-2-hidroxiopropil)-3-(terc-butildimetilsililoxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo (120 mg, 0,27 mmol) obtenido a partir de la etapa 4-4 en N,N-dimetilformamida (1 ml) a la que se le añadieron 4-bromo-1-fluoro-2-nitrobenzoceno (59 mg, 0,27 mmol) y diisopropiletilamina (94 mg, 0,54 mmol) y luego 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 disolución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida, y luego se purificó por cromatografía en columna (hexano:acetato de etilo = 2:1) para obtener el compuesto del título (120 mg, rendimiento: 71%).

(Etapa 4-6) Preparación de (2R,3S)-2-((-3-((2-amino-4-bromofenil)amino)-2-hidroxiopropil)-3-(terc-butildimetilsililoxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo

40 Se disolvió (2R,3S)-2-((-3-((4-bromo-2-nitrofenil)amino)-2-hidroxiopropil)-3-(terc-butildimetilsililoxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo (120 mg, 0,19 mmol) obtenido a partir de la etapa 4-5 en metanol (6 ml) al que se le añadió una cantidad apropiada de níquel Raney. Después de conectar un globo con hidrógeno, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Cuando se completó la reacción, la disolución de reacción se filtró a través de celita y se concentró a presión reducida. Las reacciones posteriores se llevaron a cabo sin procedimiento de purificación.

(Etapa 4-7) Preparación de (2R,3S)-2-((-3-(5-bromo-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-hidroxiopropil)-3-(terc-butildimetilsililoxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo

45 Se disolvió (2R,3S)-2-((-3-((2-amino-4-bromofenil)amino)-2-hidroxiopropil)-3-(terc-butildimetilsililoxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo (120 mg, 0,20 mmol) obtenido a partir de la etapa 4-6 en tolueno (1 ml) al que se le añadieron ácido papa-toluensulfónico (7 mg, 0,04 mmol) y ortoformiato de trietilo (100  $\mu$ l, 0,42 mmol) y luego 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 disolución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida, y luego se purificó por cromatografía en columna (hexano:acetato de etilo = 1:2) para obtener el compuesto del título (64 mg, rendimiento en dos etapas: 55%).

(Etapa 4-8) Preparación de (2R,3S)-2-((-3-(5-bromo-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-oxopropil)-3-((terc-butildimetilsililoxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo

55 Se disolvió (2R,3S)-2-((-3-(5-bromo-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-oxopropil)-3-(terc-butildimetilsililoxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo (64 mg, 0,11 mmol) obtenido a partir de la etapa 4-7 en diclorometano (1 ml) al que se le añadió



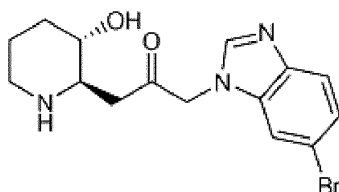
1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3(1H)-ona (54 mg, 0,13 mmol) y luego se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Cuando se completó la reacción, la mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo y se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida, y luego se purificó por cromatografía en columna (diclorometano:metanol = 15:1) para obtener el compuesto del título (49 mg, rendimiento: 77%).

Etapa 4-9: Preparación de 1-(5-bromo-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)propan-2-ona

Se disolvió (2R,3S)-2-(terc-butildimetilsililo)-2-(2-oxo-3-(4-fenil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)propil)piperidin-1-carboxilato de bencilo (49 mg, 0,08 mmol) obtenido a partir de la etapa 4-8 en disolución de ácido clorhídrico 6N (2 ml) y luego se agitó a reflujo durante 1 hora. Cuando se completó la reacción, la disolución de reacción se enfrió hasta 0°C, se neutralizó (pH 7) con carbonato de potasio y luego se extrajo con una disolución mixta de cloroformo y una pequeña cantidad de acetona. La fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida, y luego se recristalizó con éter dietílico para obtener el compuesto del título (20 mg, rendimiento: 70%).

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,09 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,36 (dd, 1H), 5,33 (dd, 2H), 4,82 (d, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,92 (dd, 1H), 2,82 (d, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,39 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,59 (d, 1H), 1,35 (m, 1H), 1,22 (m, 1H).

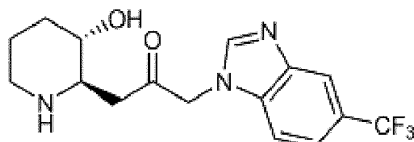
Ejemplo 5: Preparación de 1-(6-bromo-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)propan-2-ona



La reacción se llevó a cabo de la misma manera que en de la etapa 4-1 a la etapa 4-9 del ejemplo 4, excepto que se usó 4-bromo-2-fluoro-1-nitrobenceno en lugar de 4-bromo-1-fluoro-2-nitrobenceno en la etapa 4-5 del ejemplo 4, obteniendo así el compuesto del título (8 mg, rendimiento: 61%).

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,05 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,29 (dd, 1H), 5,33 (m, 2H), 4,84 (d, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,93 (dd, 1H), 2,84 (m, 1H), 2,67 (m, 2H), 2,39 (m, 1H), 2,11 (s, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,59 (m, 1H), 1,39 (m, 1H), 1,28 (m, 1H).

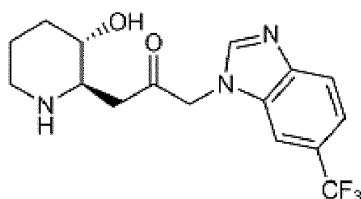
Ejemplo 6: Preparación de 1-(2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)-3-(5-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)propan-2-ona



La reacción se llevó a cabo de la misma manera que en de la etapa 4-1 a la etapa 4-9 del ejemplo 4, excepto que se usó 1-fluoro-2-nitro-4-(trifluorometil)benceno en lugar de 4-bromo-1-fluoro-2-nitrobenceno en la etapa 4-5 del ejemplo 4, obteniendo así el compuesto del título (9 mg, rendimiento: 47%).

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,26 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 5,42 (m, 2H), 4,85 (d, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,94 (dd, 1H), 2,82 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,44 (m, 1H), 2,37 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 1,59 (m, 1H), 1,37 (m, 1H), 1,23 (m, 1H).

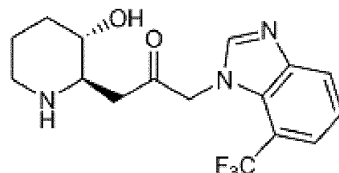
Ejemplo 7: Preparación de 1-(2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)-3-(6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)propan-2-ona



La reacción se llevó a cabo de la misma manera que en de la etapa 4-1 a la etapa 4-9 del ejemplo 4, excepto que se usó 2-fluoro-1-nitro-4-(trifluorometil)benceno en lugar de 4-bromo-1-fluoro-2-nitrobenceno en la etapa 4-5 del ejemplo 4, obteniendo así el compuesto del título (15 mg, rendimiento: 58%).

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8,28 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 5,44 (m, 2H), 4,82 (d, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,96 (dd, 1H), 2,83 (d, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,39 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,38 (m, 1H), 1,24 (m, 1H).

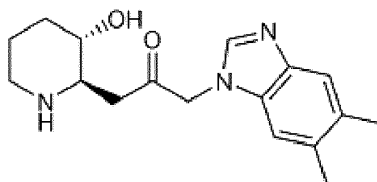
5 Ejemplo 8: Preparación de 1-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)-3-(7-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)propan-2-ona



La reacción se llevó a cabo de la misma manera que en de la etapa 4-1 a la etapa 4-9 del ejemplo 4, excepto que se usó 2-fluoro-1-nitro-3-(trifluorometil)benceno en lugar de 4-bromo-1-fluoro-2-nitrobenceno en la etapa 4-5 del ejemplo 4, obteniendo así el compuesto del título (14 mg, rendimiento: 70%).

10  $^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8,28 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 5,44 (m, 2H), 4,82 (d, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,96 (dd, 1H), 2,83 (d, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,39 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,38 (m, 1H), 1,24 (m, 1H).

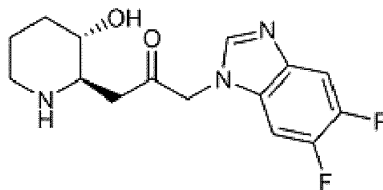
Ejemplo 9: Preparación de 1-(5,6-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona



15 La reacción se llevó a cabo de la misma manera que en la etapa 1-1 y la etapa 1-2 del ejemplo 1, excepto que se usó 5,6-dimetil-1H-benzo[d]imidazol en lugar de 1H-benzo[d]imidazol, obteniendo así el compuesto del título (25 mg, rendimiento: 63%).

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ -d):  $\delta$  7,70 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 3,15-3,20 (m, 1H), 2,96 (dd, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,53 (m, 1H), 2,39 (m, 1H), 2,31 (d, 6H), 2,01 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,46 (m, 2H).

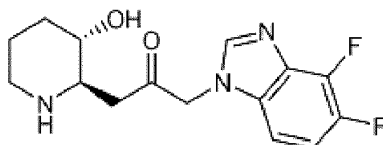
20 Ejemplo 10: Preparación de 1-(5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona



La reacción se llevó a cabo de la misma manera que en la etapa 1-1 y la etapa 1-2 del ejemplo 1, excepto que se usó 5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol en lugar de 1H-benzo[d]imidazol, obteniendo así el compuesto del título (11 mg, rendimiento: 64%).

25  $^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ -d):  $\delta$  7,70 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 3,15-3,20 (m, 1H), 2,96 (dd, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,53 (m, 1H), 2,39 (m, 1H), 2,31 (d, 6H), 2,01 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,46 (m, 2H).

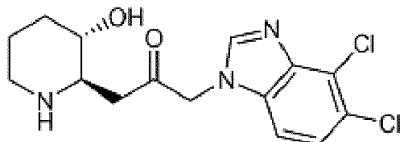
Ejemplo 11: Preparación de 1-(4,5-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona



30 La reacción se llevó a cabo de la misma manera que en la etapa 1-1 y la etapa 1-2 del ejemplo 1, excepto que se usó 4,5-difluoro-1H-benzo[d]imidazol en lugar de 1H-benzo[d]imidazol, obteniendo así el compuesto del título (30 mg, rendimiento: 60%).

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8,16 (s, 1H), 7,22-7,5 (m, 2H), 5,77 (m, 2H), 4,82 (d, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 2,66 (m, 1H), 2,35-2,42 (m, 2H), 1,91 (m, 1H), 1,58 (m, 1H), 1,35 (m, 1H), 1,26 (m, 1H).

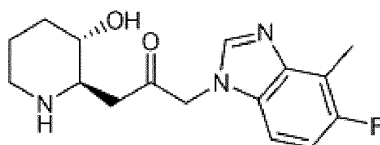
Ejemplo 12: Preparación de 1-(4,5-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona



- 5 La reacción se llevó a cabo de la misma manera que en la etapa 1-1 y la etapa 1-2 del ejemplo 1, excepto que se usó 4,5-cloro-1H-benzo[d]imidazol en lugar de 1H-benzo[d]imidazol, obteniendo así el compuesto del título (32 mg, rendimiento: 70%).

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8,20 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 5,39 (dd, 2H), 5,02 (s, 1H), 3,11 (m, 1H), 2,98 (dd, 1H), 2,90 (d, 1H), 2,81 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 1,64 (d, 1H), 1,43 (m, 1H), 1,29 (m, 1H).

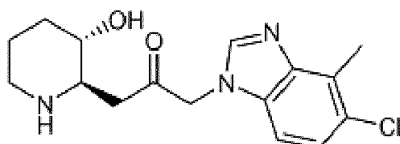
- 10 Ejemplo 13: Preparación de 1-(5-fluoro-4-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona



- 15 La reacción se llevó a cabo de la misma manera que en la etapa 1-1 y la etapa 1-2 del ejemplo 1, excepto que se usó 5-fluoro-4-metil-1H-benzo[d]imidazol en lugar de 1H-benzo[d]imidazol, obteniendo así el compuesto del título (15 mg, rendimiento: 55%).

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8,05 (s, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,02 (t, 1H), 5,28 (dd, 2H), 4,79 (d, 1H), 2,99 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 2,79 (d, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,41 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,88 (d, 1H), 1,55 (d, 1H), 1,33 (m, 1H), 1,25 (m, 1H).

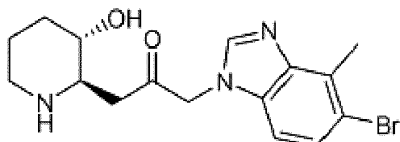
- 20 Ejemplo 14: Preparación de 1-(5-cloro-4-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona



- 25 La reacción se llevó a cabo de la misma manera que en la etapa 1-1 y la etapa 1-2 del ejemplo 1, excepto que se usó 5-cloro-4-metil-1H-benzo[d]imidazol en lugar de 1H-benzo[d]imidazol, obteniendo así el compuesto del título (17 mg, rendimiento: 60%).

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8,06 (s, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,79 (m, 1H), 2,99 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,78 (d, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,36 (m, 2H), 1,88 (m, 1H), 1,58 (m, 1H), 1,34 (m, 1H), 1,23 (m, 1H).

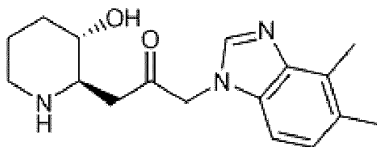
Ejemplo 15: Preparación de 1-(5-bromo-4-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona



- 30 La reacción se llevó a cabo de la misma manera que en la etapa 1-1 y la etapa 1-2 del ejemplo 1, excepto que se usó 5-bromo-4-metil-1H-benzo[d]imidazol en lugar de 1H-benzo[d]imidazol, obteniendo así el compuesto del título (29 mg, rendimiento: 91%).

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8,06 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 5,32 (m, 2H), 5,81 (d, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,91 (dd, 1H), 2,81 (d, 1H), 2,66 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,41 (m, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,58 (m, 1H), 1,34 (m, 1H), 1,25 (m, 1H).

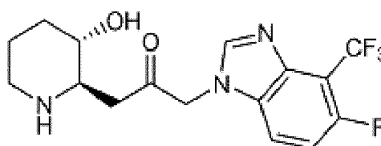
Ejemplo 16: Preparación de 1-(4,5-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona



La reacción se llevó a cabo de la misma manera que en la etapa 1-1 y la etapa 1-2 del ejemplo 1, excepto que se usó 4,5-dimetil-1H-benzo[d]imidazol en lugar de 1H-benzo[d]imidazol, obteniendo así el compuesto del título (33 mg, rendimiento: 72%).

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,93 (s, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 5,24 (dd, 2H), 4,79 (d, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,90 (dd, 1H), 2,81 (d, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,39 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,90 (m, 1H), 1,58 (d, 1H), 1,33 (m, 1H), 1,21 (m, 1H).

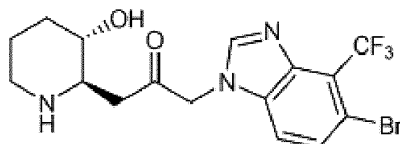
Ejemplo 17: Preparación de 1-(5-fluoro-4-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona



La reacción se llevó a cabo de la misma manera que en la etapa 1-1 y la etapa 1-2 del ejemplo 1, excepto que se usó 5-fluoro-4-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol en lugar de 1H-benzo[d]imidazol, obteniendo así el compuesto del título (20 mg, rendimiento: 67%).

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,27 (s, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 5,41 (d, 2H), 4,83 (d, 1H), 2,94 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,80 (d, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,42 (m, 1H), 2,36 (m, 1H), 1,90 (d, 1H), 1,57 (d, 1H), 1,35 (m, 1H), 1,23 (m, 1H).

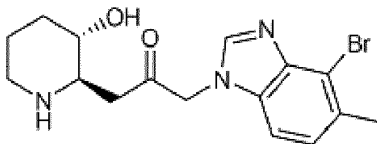
Ejemplo 18: Preparación de 1-(5-bromo-4-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona



La reacción se llevó a cabo de la misma manera que en la etapa 1-1 y la etapa 1-2 del ejemplo 1, excepto que se usó 5-bromo-4-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol en lugar de 1H-benzo[d]imidazol, obteniendo así el compuesto del título (20 mg, rendimiento: 67%).

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,26 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 5,42 (d, 2H), 4,85 (s, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,93 (d, 1H), 2,83 (d, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,42 (m, 2H), 1,91 (m, 1H), 1,58 (m, 1H), 1,36 (m, 1H), 1,24 (m, 1H).

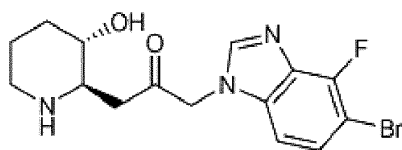
Ejemplo 19: Preparación de 1-(4-bromo-5-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona



La reacción se llevó a cabo de la misma manera que en la etapa 1-1 y la etapa 1-2 del ejemplo 1, excepto que se usó 5-metil-4-bromo-1H-benzo[d]imidazol en lugar de 1H-benzo[d]imidazol, obteniendo así el compuesto del título (18 mg, rendimiento: 63%).

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,07 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 5,32 (d, 2H), 4,81 (m, 1H), 2,99 (m, 1H), 2,90 (d, 1H), 2,80 (d, 1H), 2,66 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,34 (m, 2H), 1,89 (d, 1H), 1,57 (d, 1H), 1,33 (m, 1H), 1,25 (m, 1H).

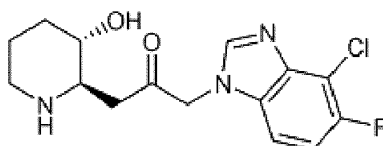
Ejemplo 20: Preparación de 1-(5-bromo-4-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona



5 La reacción se llevó a cabo de la misma manera que en la etapa 1-1 y la etapa 1-2 del ejemplo 1, excepto que se usó 5-bromo-4-fluoro-1H-benzo[d]imidazol en lugar de 1H-benzo[d]imidazol, obteniendo así el compuesto del título (15 mg, rendimiento: 61%).

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8,14 (s, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,32 (d, 1H), 5,37 (m, 2H), 4,82 (m, 1H), 2,99 (m, 1H), 2,90 (d, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,37 (m, 2H), 1,89 (m, 1H), 1,59 (m, 1H), 1,34 (m, 1H), 1,22 (m, 1H).

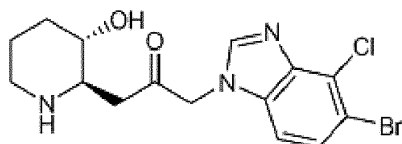
10 Ejemplo 21: Preparación de 1-(4-cloro-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona



La reacción se llevó a cabo de la misma manera que en la etapa 1-1 y la etapa 1-2 del ejemplo 1, excepto que se usó 4-cloro-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol en lugar de 1H-benzo[d]imidazol, obteniendo así el compuesto del título (22 mg, rendimiento: 75%).

15  $^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8,14 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,60 (dd, 1H), 5,33-5,29 (m, 2H), 4,81 (t, 1H), 3,30-2,99 (m, 1H), 2,93-2,88 (m, 1H), 2,80 (s, 1H), 2,66-2,62 (m, 1H), 2,43-2,34 (m, 1H), 1,88 (d, 1H), 1,56 (d, 1H), 1,26-1,21 (m, 1H).

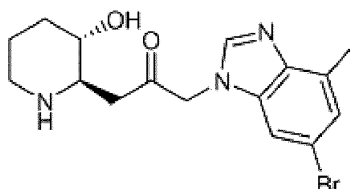
Ejemplo 22: Preparación de 1-(5-bromo-4-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona,



20 La reacción se llevó a cabo de la misma manera que en la etapa 1-1 y la etapa 1-2 del ejemplo 1, excepto que se usó 5-bromo-4-cloro-1H-benzo[d]imidazol en lugar de 1H-benzo[d]imidazol, obteniendo así el compuesto del título (22 mg, rendimiento: 75%).

25  $^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8,17 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 5,37 (dd, 2H), 4,87 (d, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,94 (dd, 1H), 2,84 (d, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,42 (m, 2H), 1,91 (m, 1H), 1,60 (d, 1H), 1,34 (m, 1H), 1,25 (m, 1H).

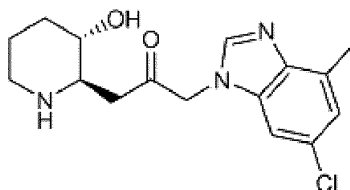
Ejemplo 23: Preparación de 1-(6-bromo-4-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona



30 La reacción se llevó a cabo de la misma manera que en la etapa 1-1 y la etapa 1-2 del ejemplo 1, excepto que se usó 6-bromo-4-metil-1H-benzo[d]imidazol en lugar de 1H-benzo[d]imidazol, obteniendo así el compuesto del título (10 mg, rendimiento: 40%).

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8,14 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 5,30 (m, 2H), 4,84 (s, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,94 (m, 1H), 2,82 (m, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 2,39 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 1,59 (m, 1H), 1,36 (m, 1H), 1,26 (m, 1H).

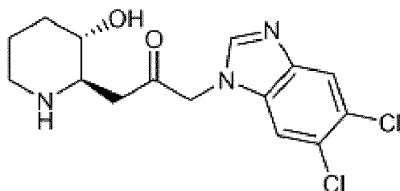
Ejemplo 24: Preparación de 1-(6-cloro-4-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona



5 La reacción se llevó a cabo de la misma manera que en la etapa 1-1 y la etapa 1-2 del ejemplo 1, excepto que se usó 6-cloro-4-metil-1H-benzo[d]imidazol en lugar de 1H-benzo[d]imidazol, obteniendo así el compuesto del título (10 mg, rendimiento: 36%).

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,16 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 5,30 (m, 2H), 4,84 (s, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,94 (m, 1H), 2,82 (m, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 2,39 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 1,59 (m, 1H), 1,36 (m, 1H), 1,26 (m, 1H).

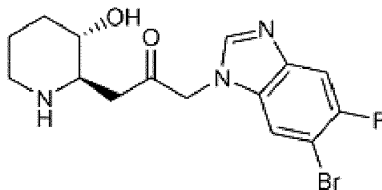
Ejemplo 25: Preparación de 1-(5,6-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona



10 La reacción se llevó a cabo de la misma manera que en la etapa 1-1 y la etapa 1-2 del ejemplo 1, excepto que se usó 5,6-dicloro-1H-benzo[d]imidazol en lugar de 1H-benzo[d]imidazol, obteniendo así el compuesto del título (20 mg, rendimiento: 70%).

15  $^1\text{H-RMN}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,16 (s, 1H), 7,93 (d, 2H), 5,34 (dd, 2H), 4,82 (d, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,94 (dd, 1H), 2,83 (d, 1H), 2,66 (m, 1H), 2,39 (m, 2H), 1,91 (d, 1H), 1,58 (d, 1H), 1,33 (m, 1H), 1,22 (m, 1H).

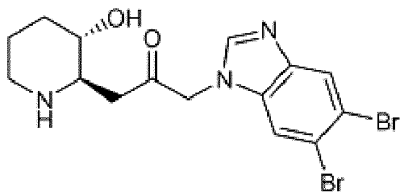
Ejemplo 26: Preparación de 1-(6-bromo-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona



20 La reacción se llevó a cabo de la misma manera que en la etapa 1-1 y la etapa 1-2 del ejemplo 1, excepto que se usó 6-bromo-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol en lugar de 1H-benzo[d]imidazol, obteniendo así el compuesto del título (14 mg, rendimiento: 65%).

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,13 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 5,30 (m, 2H), 4,82 (s, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,91 (dd, 1H), 2,81 (d, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,41 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,08 (s, 1H), 1,89 (d, 1H), 1,59 (m, 1H), 1,39-1,21 (m, 2H).

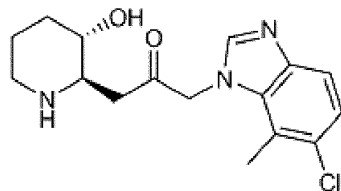
25 Ejemplo 27: Preparación de 1-(5,6-dibromo-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona



La reacción se llevó a cabo de la misma manera que en la etapa 1-1 y la etapa 1-2 del ejemplo 1, excepto que se usó 5,6-dibromo-1H-benzo[d]imidazol en lugar de 1H-benzo[d]imidazol, obteniendo así el compuesto del título (22 mg, rendimiento: 75%).

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8,13 (s, 1H), 8,06 (d, 2H), 5,34 (dd, 2H), 4,82 (d, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,94 (dd, 1H), 2,84 (d, 1H), 2,66 (m, 1H), 2,39 (m, 2H), 1,91 (d, 1H), 1,60 (d, 1H), 1,33 (m, 1H), 1,22 (m, 1H).

Ejemplo 28: Preparación de 1-(6-cloro-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona



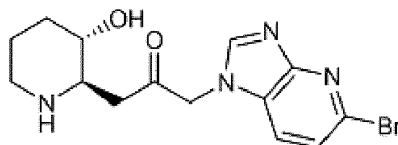
5

La reacción se llevó a cabo de la misma manera que en de la etapa 4-1 a la etapa 4-9 del ejemplo 4, excepto que se usó 1-cloro-3-fluoro-2-metil-4-nitrobenceno en lugar de 4-bromo-1-fluoro-2-nitrobenceno en la etapa 4-5 del ejemplo 4, obteniendo así el compuesto del título (40 mg, rendimiento: 70%).

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8,00 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 5,52 (dd, 2H), 4,78 (d, 1H), 2,97 (m, 2H), 2,80 (d, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,44 (m, 1H), 2,34 (t, 1H), 1,89 (m, 1H), 1,58 (d, 1H), 1,33 (m, 1H), 1,22 (m, 1H).

10

Ejemplo 29: Preparación de 1-(5-bromo-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona

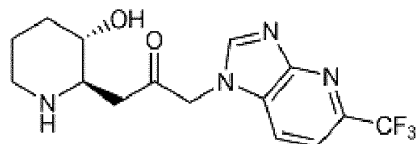


La reacción se llevó a cabo de la misma manera que en la etapa 1-1 y la etapa 1-2 del ejemplo 1, excepto que se usó 5-bromo-1H-imidazo[4,5-b]piridina en lugar de 1H-benzo[d]imidazol, obteniendo así el compuesto del título (20 mg, rendimiento: 68%).

15

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8,31 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 5,32 (dd, 2H), 4,80 (d, 1H), 3,00 (m, 2H), 2,81 (d, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,37 (m, 1H), 1,90 (d, 1H), 1,58 (d, 1H), 1,34 (m, 1H), 1,23 (m, 1H).

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



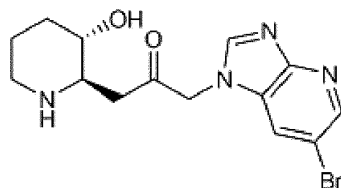
20

La reacción se llevó a cabo de la misma manera que en la etapa 1-1 del ejemplo 1, excepto que se usó 5-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina en lugar de 1H-benzo[d]imidazol, y luego se separó por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo = 1:4), obteniendo así un intermedio (38 mg, rendimiento: 30%). Posteriormente, la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en la etapa 1-2 del ejemplo 1, obteniendo así el compuesto del título (12 mg, rendimiento: 56%).

25

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8,53 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 5,44 (d, 2H), 4,82 (s, 1H), 2,94 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,79 (d, 1H), 2,66 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,36 (m, 1H), 1,89 (d, 1H), 1,56 (d, 1H), 1,34 (m, 1H), 1,23 (m, 1H).

Ejemplo 31: Preparación de 1-(6-bromo-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona

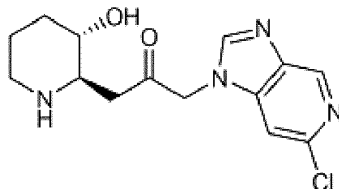


La reacción se llevó a cabo de la misma manera que en la etapa 1-1 y la etapa 1-2 del ejemplo 1, excepto que se usó 6-bromo-1H-imidazo[4,5-b]piridina en lugar de 1H-benzo[d]imidazol, obteniendo así el compuesto del título (22 mg, rendimiento: 75%).

30

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8,48 (d, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 5,37 (dd, 2H), 4,86 (d, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,96 (dd, 1H), 2,84 (d, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,60 (d, 1H), 1,36 (m, 1H), 1,26 (m, 1H).

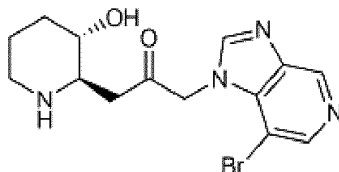
Ejemplo 32: Preparación de 1-(6-cloro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona



- 5 La reacción se llevó a cabo de la misma manera que en la etapa 1-1 y la etapa 1-2 del ejemplo 1, excepto que se usó 6-cloro-1H-imidazo[4,5-b]piridina en lugar de 1H-benzo[d]imidazol, obteniendo así el compuesto del título (20 mg, rendimiento: 72%).

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8,76 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 5,39 (dd, 2H), 5,10 (sa 1H), 3,18 (m, 1H), 3,01 (m, 1H), 2,92 (m, 2H), 2,55 (m, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,67 (d, 1H), 1,43 (m, 1H), 1,32 (m, 1H).

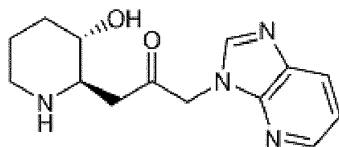
- 10 Ejemplo 33: Preparación de 1-(7-bromo-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona



La reacción se llevó a cabo de la misma manera que en la etapa 1-1 y la etapa 1-2 del ejemplo 1, excepto que se usó 7-bromo-1H-imidazo[4,5-b]piridina en lugar de 1H-benzo[d]imidazol, obteniendo así el compuesto del título (15 mg, rendimiento: 51%).

- 15  $^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3\text{-d}_6$ ):  $\delta$  8,88 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 5,24 (m, 1H), 5,11 (m, 1H), 4,41 (d, 1H), 3,27 (m, 1H), 2,99-3,08 (m, 2H), 2,59 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 1,75 (m, 1H).

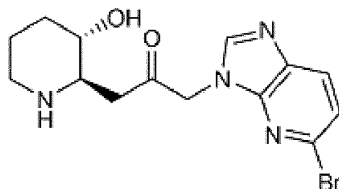
Ejemplo 34: Preparación de 1-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)-3-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)propan-2-ona



- 20 La reacción se llevó a cabo de la misma manera que en la etapa 1-1 y la etapa 1-2 del ejemplo 1, excepto que se usó 3H-imidazo[4,5-b]piridina en lugar de 1H-benzo[d]imidazol, obteniendo así el compuesto del título (17 mg, rendimiento: 65%).

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3\text{-d}_6$ ):  $\delta$  8,35 (d, 1H), 8,09 (dd, 1H), 8,06 (s, 1H), 5,19 (s, 2H), 3,28 (m, 1H), 3,09 (dd, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,60 (m, 2H), 2,08 (m, 1H), 1,73 (m, 1H), 1,51 (m, 1H), 1,34 (m, 1H).

Ejemplo 35: Preparación de 1-(5-bromo-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona

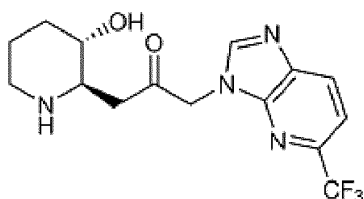


- 25 La reacción se llevó a cabo de la misma manera que en la etapa 1-1 y la etapa 1-2 del ejemplo 1, excepto que se usó 5-bromo-3H-imidazo[4,5-b]piridina en lugar de 1H-benzo[d]imidazol, obteniendo así el compuesto del título (19 mg, rendimiento: 65%).

- 30  $^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8,33 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 5,39 (dd, 2H), 4,85 (d, 1H), 3,01 (m, 1H), 2,92 (dd, 1H), 2,66 (m, 1H), 2,37 (m, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,58 (d, 1H), 1,36 (m, 1H), 1,24 (m, 1H).



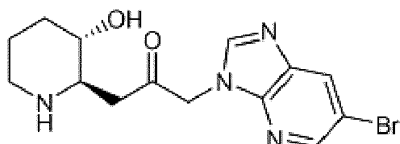
Ejemplo 36: Preparación de 1-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)-3-(5-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)propan-2-ona



5 La reacción se llevó a cabo de la misma manera que en la etapa 1-1 del ejemplo 1, excepto que se usó 5-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina en lugar de 1H-benzo[d]imidazol, y luego se separó por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo = 1:4), obteniendo así un intermedio (59 mg, rendimiento: 47%). Posteriormente, la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en la etapa 1-2 del ejemplo 1, obteniendo así el compuesto del título (21 mg, rendimiento: 63%).

10  $^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8,55 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 5,39 (d, 2H), 4,77 (d, 1H), 3,00 (m, 2H), 2,79 (d, 1H), 2,66 (m, 1H), 2,36 (m, 1H), 2,02 (s, 1H), 1,89 (d, 1H), 1,56 (d, 1H), 1,35 (m, 1H), 1,22 (m, 1H).

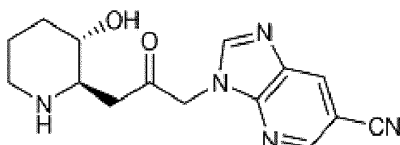
Ejemplo 37: Preparación de 1-(6-bromo-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona



15 La reacción se llevó a cabo de la misma manera que en la etapa 1-1 y la etapa 1-2 del ejemplo 1, excepto que se usó 6-bromo-3H-imidazo[4,5-b]piridina en lugar de 1H-benzo[d]imidazol, obteniendo así el compuesto del título (21 mg, rendimiento: 71%).

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8,43 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 5,32 (dd, 2H), 4,77 (d, 1H), 2,97 (m, 2H), 2,80 (d, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,36 (t, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,58 (d, 1H), 1,33 (m, 1H), 1,26 (m, 1H).

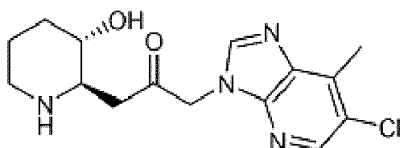
Ejemplo 38: Preparación de 3-(3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)-2-oxopropil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carbonitrilo



20 La reacción se llevó a cabo de la misma manera que en la etapa 1-1 y la etapa 1-2 del ejemplo 1, excepto que se usó 3H-imidazo[4,5-b]piridin-carbonitrilo en lugar de 1H-benzo[d]imidazol, obteniendo así el compuesto del título (11 mg, rendimiento: 48%).

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8,72 (d, 2H), 8,52 (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), 2,06 (s, 1H), 1,90 (d, 1H), 1,58 (d, 1H), 1,38-1,26 (m, 1H).

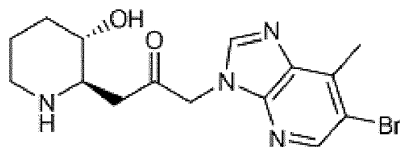
25 Ejemplo 39: Preparación de 1-(6-cloro-7-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona



30 La reacción se llevó a cabo de la misma manera que en la etapa 1-1 y la etapa 1-2 del ejemplo 1, excepto que se usó 6-cloro-7-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridina en lugar de 1H-benzo[d]imidazol, obteniendo así el compuesto del título (25 mg, rendimiento: 77%).

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8,31 (m, 2H), 5,29 (d, 2H), 4,75 (d, 1H), 2,96 (m, 2H), 2,78 (d, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,42 (m, 1H), 2,32 (m, 1H), 1,99 (m, 1H), 1,88 (d, 1H), 1,57 (d, 1H), 1,37 (m, 1H), 1,28 (m, 1H).

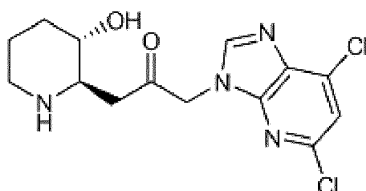
Ejemplo 40: Preparación de 1-(6-bromo-7-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona



5 La reacción se llevó a cabo de la misma manera que en la etapa 1-1 y la etapa 1-2 del ejemplo 1, excepto que se usó 6-bromo-7-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridina en lugar de 1H-benzo[d]imidazol, obteniendo así el compuesto del título (27 mg, rendimiento: 75%).

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8,28 (m, 2H), 5,27 (d, 2H), 4,75 (d, 1H), 2,94 (m, 2H), 2,77 (d, 1H), 2,43 (m, 1H), 2,33 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,53 (m, 1H), 1,31 (m, 1H), 1,25 (m, 1H).

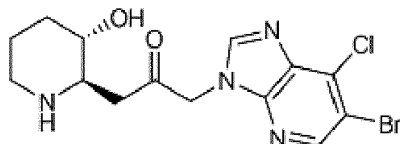
10 Ejemplo 41: Preparación de 1-(5,7-dicloro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona



La reacción se llevó a cabo de la misma manera que en la etapa 1-1 y la etapa 1-2 del ejemplo 1, excepto que se usó 5,7-dicloro-3H-imidazo[4,5-b]piridina en lugar de 1H-benzo[d]imidazol, obteniendo así el compuesto del título (20 mg, rendimiento: 70%).

15  $^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8,42 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 5,34 (dd, 2H), 4,77 (d, 1H), 2,99 (m, 2H), 2,81 (d, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,46 (m, 1H), 2,36 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,58 (d, 1H), 1,33 (m, 1H), 1,23 (m, 1H).

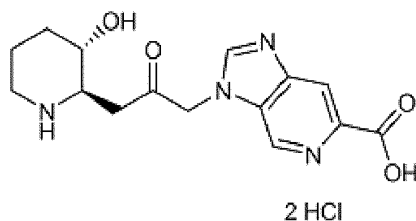
Ejemplo 42: Preparación de 1-(6-bromo-7-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona



20 La reacción se llevó a cabo de la misma manera que en la etapa 1-1 y la etapa 1-2 del ejemplo 1, excepto que se usó 6-bromo-7-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridina en lugar de 1H-benzo[d]imidazol, obteniendo así el compuesto del título (22 mg, rendimiento: 70%).

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8,57 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 5,34 (d, 2H), 4,75 (d, 1H), 2,96 (m, 2H), 2,77 (d, 1H), 2,63 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 1,88 (d, 1H), 1,55 (d, 1H), 1,33 (m, 1H), 1,24 (m, 1H).

25 Ejemplo 43: Preparación de sal clorhidrato del ácido 3-(3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)-2-oxopropil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-carboxílico



(Etapa 43-1) Preparación de 3-(3-((2R,3S)-1-((benciloxi)carbonil)-3-(terc-butildimetilsililoxi)piperidin-2-il)-2-oxopropil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-carboxilato de metilo

30 Se disolvió 3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-carboxilato de metilo (44 mg, 0,25 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) a la que se le añadió carbonato de potasio (69 mg, 0,50 mmol) y luego se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Luego, se le añadió (2R,3S)-2-(3-bromo-2-oxopropil)-3-(terc-butildimetilsililoxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo (120 mg, 0,25 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Cuando se completó la reacción, se eliminó

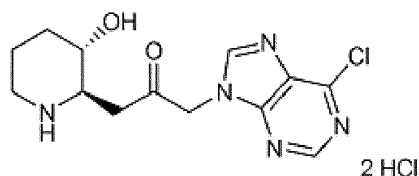
el disolvente, y la mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo y luego se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida, y luego se purificó por cromatografía en columna (diclorometano:metanol = 10:1), obteniendo así el compuesto del título (110 mg, rendimiento: 79%).

- 5 (Etapa 43-2) Preparación del clorhidrato del ácido 3-(3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)-2-oxo-propil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-carboxílico

10 Se disolvió 3-(3-((2R,3S)-1-((benciloxi)carbonil)-3-(terc-butildimetilsililoxi)piperidin-2-il)-2-oxopropil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-carboxilato de metilo (88 mg, 0,15 mmol) obtenido a partir de la etapa 43-1 en disolución de ácido clorhídrico 6N (2 ml) y luego se agitó a reflujo durante 1 hora. Cuando se completó la reacción, la disolución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se eliminó el disolvente. El producto resultante se recristalizó en acetona y se lavó con éter dietílico, obteniendo así el compuesto del título (48 mg, rendimiento: 53%).

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8,76-8,67 (d, 2H), 7,93 (s, 1H), 5,71 (d, 2H), 3,28 (s, 1H), 3,27-3,14 (m, 2H), 2,99-2,94 (m, 1H), 2,81 (d, 1H), 2,71 (s, 1H), 2,19 (s, 1H), 1,93-1,89 (s, 1H), 1,76-1,68 (m, 2H), 1,46-1,40 (m, 1H).

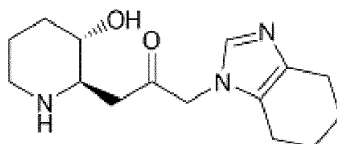
Ejemplo 44: Preparación de sal clorhidrato de 1-(6-cloro-9H-purin-9-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona



15 La reacción se llevó a cabo de la misma manera que en la etapa 43-1 y la etapa 43-2 del ejemplo 43, excepto que se usó 6-cloro-9H-purina en lugar de 3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-carboxilato de metilo, obteniendo así el compuesto del título (19 mg, rendimiento: 36%).

20  $^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8,60 (d, 1H), 8,26 (s, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,53 (s, 1H), 3,29-3,16 (m, 3H), 2,99-2,92 (m, 1H), 2,85-2,73 (m, 1H), 2,06 (s, 1H), 1,90 (d, 1H), 1,88 (d, 1H), 1,75 (d, 1H), 1,63 (d, 1H).

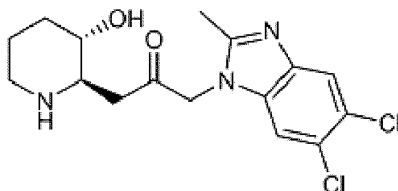
Ejemplo 45: Preparación de 1-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)-3-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)propan-2-ona



25 La reacción se llevó a cabo de la misma manera que en la etapa 1-1 y la etapa 1-2 del ejemplo 1, excepto que se usó 4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzodimidazol en lugar de 1H-benzodimidazol, obteniendo así el compuesto del título (17 mg, rendimiento: 67%).

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7,33 (s, 1H), 5,15 (d, 2H), 4,75 (d, 1H), 2,97 (m, 2H), 2,75 (d, 1H), 2,70 (m, 2H), 2,66 (m, 2H), 2,40 (m, 1H), 2,37 (m, 1H), 1,99 (m, 1H), 1,91 (m, 2H), 1,87 (m, 1H), 1,85 (m, 2H), 1,55 (m, 1H), 1,33 (m, 1H), 1,21 (m, 1H).

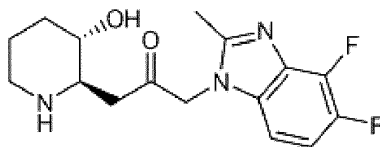
30 Ejemplo 46: Preparación de 1-(5,6-dicloro-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona



35 La reacción se llevó a cabo de la misma manera que en la etapa 1-1 y la etapa 1-2 del ejemplo 1, excepto que se usó 5,6-dicloro-2-metil-1H-benzodimidazol en lugar de 1H-benzodimidazol, obteniendo así el compuesto del título (82 mg, rendimiento: 87%).

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7,82 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 5,30 (dd, 2H), 4,84 (d, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,93 (dd, 1H), 2,82 (d, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,90 (m, 1H), 1,58 (d, 1H), 1,34 (m, 1H), 1,23 (m, 1H).

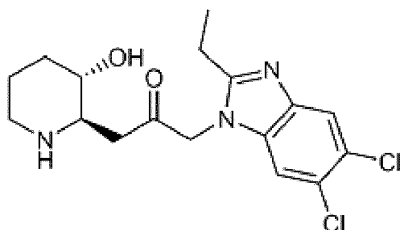
Ejemplo 47: Preparación de 1-(4,5-difluoro-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona



5 La reacción se llevó a cabo de la misma manera que en la etapa 1-1 y la etapa 1-2 del ejemplo 1, excepto que se usó 4,5-difluoro-2-metil-1H-benzo[d]imidazol en lugar de 1H-benzo[d]imidazol, obteniendo así el compuesto del título (10 mg, rendimiento: 40%).

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7,15-7,36 (m, 2H), 5,33 (m, 2H), 4,84 (d, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,97 (dd, 1H), 2,82 (m, 1H), 2,69 (m, 1H), 2,43 (m, 5H), 1,9 (m, 1H), 1,59 (m, 1H), 1,35 (m, 1H), 1,24 (m, 1H).

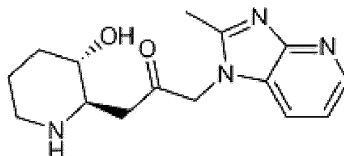
10 Ejemplo 48: Preparación de 1-(5,6-dicloro-2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona



La reacción se llevó a cabo de la misma manera que en la etapa 1-1 y la etapa 1-2 del ejemplo 1, excepto que se usó 5,6-dicloro-2-etil-1H-benzo[d]imidazol en lugar de 1H-benzo[d]imidazol, obteniendo así el compuesto del título (28 mg, rendimiento: 83%).

15  $^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7,82 (d, 2H), 5,30 (dd, 2H), 4,82 (d, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,94 (dd, 1H), 2,70 (c, 2H), 2,66 (m, 1H), 2,41 (dd, 1H), 2,37 (m, 1H), 1,89 (d, 1H), 1,60 (d, 1H), 1,34 (m, 1H), 1,23 (m, 4H).

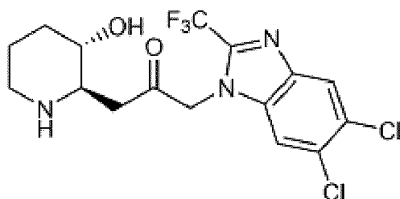
Ejemplo 49: Preparación de 1-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)-3-(2-metil-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)propan-2-ona



20 La reacción se llevó a cabo de la misma manera que en la etapa 1-1 y la etapa 1-2 del ejemplo 1, excepto que se usó 2-metil-1H-imidazo[4,5-b]piridina en lugar de 1H-benzo[d]imidazol, obteniendo así el compuesto del título (12 mg, rendimiento: 66%).

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8,20 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,21 (m, 1H), 5,30 (m, 2H), 4,78 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,66 (m, 1H), 2,39 (m, 2H), 2,01 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,58 (d, 1H), 1,34 (m, 1H), 1,22 (m, 1H).

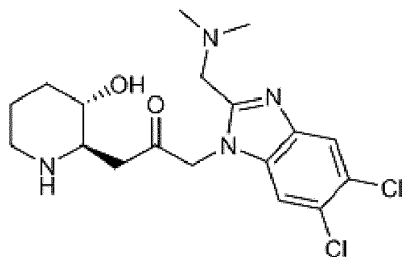
25 Ejemplo 50: Preparación de 1-(5,6-dicloro-2-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona



La reacción se llevó a cabo de la misma manera que en la etapa 1-1 y la etapa 1-2 del ejemplo 1, excepto que se usó 5,6-dicloro-2-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol en lugar de 1H-benzo[d]imidazol, obteniendo así el compuesto del título (28 mg, rendimiento: 80%).

30  $^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8,20 (d, 2H), 5,55 (dd, 2H), 4,82 (d, 1H), 3,00 (m, 2H), 2,84 (d, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,37 (dd, 1H), 1,91 (d, 1H), 1,60 (d, 1H), 1,37 (m, 1H), 1,25 (m, 1H).

Ejemplo 51: Preparación de 1-(5,6-dicloro-2-((dimetilamino)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona



(Etapa 51-1) Preparación de N-(2-amino-4,5-diclorofenil)-2-(dimetilamino)acetamida

- 5 Se disolvió dimetilglicina (58 mg, 0,57 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) a la que se le añadieron 4,5-diclorobencen-1,2-diamina (100 mg, 0,57 mmol), hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (320 mg, 0,85 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (200  $\mu$ l, 1,1 mmol) y luego 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 luego se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida, y luego se purificó por cromatografía en columna (diclorometano: metanol = 10:1), obteniendo así el compuesto del título (130 mg, rendimiento: 87%).

(Etapa 51-2) Preparación de 1-(5,6-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-N,N-dimetilmetanamina

- 15 Se disolvió N-(2-amino-4,5-diclorofenil)-2-(dimetilamino)acetamida (130 mg, 0,50 mmol) obtenida a partir de la etapa 51-1 en ácido acético (10 ml) y luego se agitó con calentamiento a 65°C 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 disolución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida, y luego se purificó por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo = 1:1) para obtener el compuesto del título (115 mg, rendimiento: 95%).

20 (Etapa 51-3) Preparación de (2R,3S)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-2-(3-(5,6-dicloro-2-((dimetilamino)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-oxopropil)piperidin-1-carboxilato de bencilo

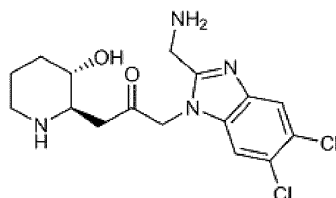
- 25 Se disolvió 1-(5,6-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-N,N-dimetilmetanamina (115 mg, 0,47 mmol) obtenida a partir de la etapa 51-2 en N,N-dimetilformamida (2 ml) a la que se le añadió carbonato de potasio (130 mg, 0,94 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Luego, se añadió (2R,3S)-2-(3-bromo-2-oxopropil)-3-(terc-butildimetilsililoxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo (140 mg, 0,56 mmol) y luego 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 disolución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida, y luego se purificó por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo = 3:1) para obtener el compuesto del título (130 mg, rendimiento: 84%).

30 (Etapa 51-4) Preparación de 1-(5,6-dicloro-2-((dimetilamino)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona

- 35 Se disolvió (2R,3S)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-2-(3-(5,6-dicloro-2-((dimetilamino)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-oxopropil)piperidin-1-carboxilato de bencilo (130 mg, 0,20 mmol) obtenido a partir de la etapa 51-3 en disolución de ácido clorhídrico 6N (5 ml) y luego se agitó a reflujo durante 1 hora. Cuando se completó la reacción, la disolución de reacción se enfrió hasta 0°C, se neutralizó (pH 7) con carbonato de potasio y luego se extrajo con una disolución mixta de cloroformo y una pequeña cantidad de acetona. La fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida, y luego se recristalizó con éter dietílico para obtener el compuesto del título (61 mg, rendimiento: 76%).

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  7,87 (d, 2H), 5,34 (dd, 2H), 4,79 (d, 1H), 3,59 (s, 2H), 2,97 (m, 1H), 2,94 (dd, 1H), 2,84 (d, 1H), 2,66 (m, 1H), 2,38 (m, 3H), 2,10 (s, 6H), 1,90 (m, 1H), 1,59 (d, 1H), 1,38 (m, 1H), 1,25 (m, 1H).

40 Ejemplo 52: Preparación de 1-(2-(aminometil)-5,6-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona



(Etapa 52-1) Preparación de (2-((2-amino-4,5-diclorofenil)amino)-2-oxoetil)carbamato de terc-butilo

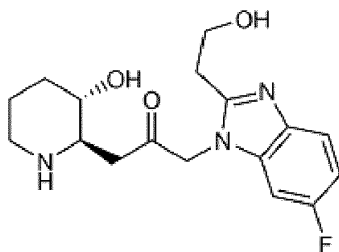
- 5 Se disolvió (terc-butoxicarbonil)glicina (300 mg, 1,7 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) a la que se le añadieron 4,5-diclorobenceno-1,2-diamina (300 mg, 1,7 mmol), hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (970 mg, 2,6 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (600  $\mu$ l, 3,4 mmol) y luego 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 disolución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida, y luego se purificó por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo = 1:1) para obtener el compuesto del título (480 mg, rendimiento: 85%).

10 (Etapa 52-2) Preparación de 1-(2-(aminometil)-5,6-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona

La reacción se llevó a cabo de la misma manera que en de la etapa 51-2 a la etapa 51-4 del ejemplo 51, excepto que se usó (2-((2-amino-4,5-diclorofenil)amino)-2-oxoetil)carbamato de terc-butilo obtenido a partir de la etapa 52-1 en lugar de N-(2-amino-4,5-diclorofenil)-2-(dimetilamino)acetamida, obteniendo así el compuesto del título (120 mg, rendimiento: 80%).

- 15  $^1\text{H-RMN}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7,87 (d, 2H), 4,96 (s, 1H), 4,85 (m, 2H), 3,09 (m, 1H), 3,01 (d, 1H), 2,82 (d, 1H), 2,71 (s, 1H), 2,41 (m, 1H), 2,26 (dd, 1H), 1,95 (dd, 1H), 1,61 (d, 1H), 1,39 (m, 1H), 1,26 (m, 2H).

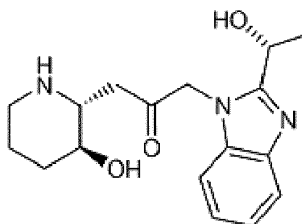
Ejemplo 53: Preparación de 1-(6-fluoro-2-(2-hidroxietil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona



- 20 La reacción se llevó a cabo de la misma manera que en la etapa 1-1 y la etapa 1-2 del ejemplo 1, excepto que se usó 2-(2-((terc-butildifenilsilil)oxi)etil)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol en lugar de 1H-benzo[d]imidazol, obteniendo así el compuesto del título (15 mg, rendimiento: 75%).

- 25  $^1\text{H-RMN}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7,52 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 5,32 (m, 2H), 4,81 (m, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,01 (m, 1H), 2,95 (dd, 1H), 2,85 (m, 3H), 2,67 (m, 1H), 2,42 (m, 2H), 1,91 (d, 1H), 1,59 (d, 1H), 1,36 (m, 1H), 1,25 (m, 1H).

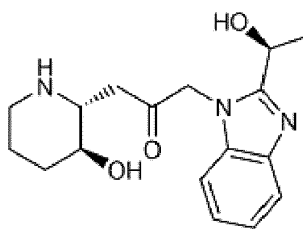
Ejemplo 54: Preparación de 1-(2-((R)-1-hidroxietil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona



- 30 La reacción se llevó a cabo de la misma manera que en la etapa 1-1 y la etapa 1-2 del ejemplo 1, excepto que se usó (R)-2-(1-((terc-butildifenilsilil)oxi)etil)-1H-benzo[d]imidazol en lugar de 1H-benzo[d]imidazol, obteniendo así el compuesto del título (15 mg, rendimiento: 77%).

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7,59 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,20 (m, 2H), 5,40 (dd, 2H), 4,87 (m, 1H), 4,81 (d, 1H), 2,97 (m, 2H), 2,83 (d, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,42 (m, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,52 (d, 3H), 1,37 (m, 1H), 1,23 (m, 1H).

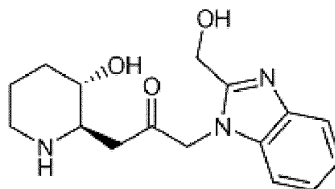
Ejemplo 55: Preparación de 1-(2-((S)-1-hidroxietil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona



5 La reacción se llevó a cabo de la misma manera que en la etapa 1-1 y la etapa 1-2 del ejemplo 1, excepto que se usó (S)-2-(1-((terc-butildifenilsilil)oxi)etil)-1H-benzo[d]imidazol en lugar de 1H-benzo[d]imidazol, obteniendo así el compuesto del título (15 mg, rendimiento: 77%).

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,59 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,20 (m, 2H), 5,40 (dd, 2H), 4,87 (m, 1H), 4,81 (d, 1H), 2,97 (m, 2H), 2,83 (d, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,42 (m, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,52 (d, 3H), 1,37 (m, 1H), 1,23 (m, 1H).

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



(Etapa 56-1) Preparación de 2-((terc-butildimetilsililoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol

15 Se disolvió (1H-benzo[d]imidazol-2-il)metanol (150 mg, 1,0 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) a la que se le añadió trietilamina (420 µl, 3,0 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Luego, se le añadió terc-butilclorodimetilsilano (270 mg, 1,8 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 disolución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida, y luego se purificó por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo = 3:1) para obtener el compuesto del título (240 mg, rendimiento: 90%).

(Etapa 56-2) Preparación de (2R,3S)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-2-(3-(2-((terc-butildimetilsililoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-oxopropil)piperidin-1-carboxilato de bencilo

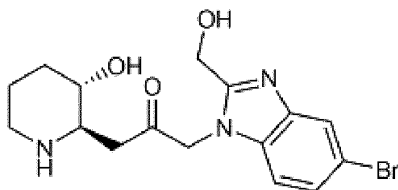
25 Se disolvió 2-((terc-butildimetilsililoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol (38 mg, 0,14 mmol) obtenido a partir de la etapa 56-1 en N,N-dimetilformamida (2 ml) a la que se le añadió carbonato de potasio (40 mg, 0,29 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Luego, se añadió (2R,3S)-2-(3-bromo-2-oxopropil)-3-(terc-butildimetilsililoxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo (70 mg, 0,14 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 disolución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida, y luego se purificó por cromatografía en columna (diclorometano:metanol = 10:1) para obtener el compuesto del título (86 mg, rendimiento: 90%).

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

35 Se disolvió (2R,3S)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-2-(3-(2-((terc-butildimetilsililoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-oxopropil)piperidin-1-carboxilato de bencilo (86 mg, 0,13 mmol) obtenido a partir de la etapa 56-2 en disolución de ácido clorhídrico 6N (3 ml) y luego se agitó a reflujo durante 1 hora. Cuando se completó la reacción, la disolución de reacción se enfrió hasta 0°C, se neutralizó (pH 7) con carbonato de potasio y luego se extrajo con una disolución mixta de cloroformo y una pequeña cantidad de acetona. La fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida, y luego se recristalizó con éter dietílico para obtener el compuesto del título (32 mg, rendimiento: 82%).

40 <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,57 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,18 (m, 2H), 5,34 (dd, 2H), 4,82 (d, 1H), 4,58 (s, 2H), 2,99 (m, 1H), 2,95 (dd, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,39 (m, 2H), 1,90 (d, 1H), 1,58 (d, 1H), 1,34 (m, 1H), 1,22 (m, 1H).

Ejemplo 57: Preparación de 1-(5-bromo-2-(hidroximetil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona



(Etapa 57-1) Preparación de (2R,3S)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-2-(oxirano-2-ilmetil)piperidin-1-carboxilato de bencilo

- 5 Se disolvió (2R,3S)-2(3-bromo-2-oxopropil)-3-(terc-butildimetilsililoxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo (7 g, 14 mmol) en un disolvente mixto de metanol y tetrahidrofurano (1:1) (30 ml) a los que se les añadió borohidruro de sodio (550 mg, 14 mmol) y se agitó a 0°C durante 30 minutos. Luego, la mezcla se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 12 horas. Cuando se completó la reacción, se eliminó el disolvente, y la mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo y se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El concentrado se disolvió en etanol (150 ml) al que se añadió hidróxido de potasio (810 mg, 14 mmol) y luego 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 disolución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida, y luego se purificó por cromatografía en columna (hexano:acetato de etilo = 3:1) para obtener el compuesto del título (4,7 mg, rendimiento: 80%).

(Etapa 57-2) Preparación de (2R,3S)-2-(3-azido-2-hidroxiopropil)-3-(terc-butildimetilsililoxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo

- 20 Se disolvió (2R,3S)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-2-(oxirano-2-ilmetil)piperidin-1-carboxilato de bencilo (3,0 g, 7,4 mmol) obtenido a partir de la etapa 57-1 en un disolvente mixto de metanol y agua (8:1). Se le añadieron azida de sodio (2,4 g, 37 mmol) y cloruro de amonio (1,2 g, 22 mmol), se calentó y se agitó a 50°C durante 12 horas. Cuando se completó la reacción, se eliminó el disolvente, y la mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo y se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida, y luego se purificó por cromatografía en columna (hexano:acetato de etilo = 3:1) para obtener el compuesto del título (3,3 mg, rendimiento: 99%).

25 (Etapa 57-3) Preparación de (2R,3S)-2-(3-amino-2-hidroxiopropil)-3-(terc-butildimetilsililoxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo

- 30 Se disolvió (2R,3S)-2-(3-azido-2-hidroxiopropil)-3-(terc-butildimetilsililoxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo (2,8 g, 5,8 mmol) obtenido a partir de la etapa 57-2 en tetrahidrofurano (130 ml) al que se le añadieron trifenilfosfina (3,0 g, 12 mmol) y agua (0,13 ml) y luego se agitó a temperatura ambiente 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 disolución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida, y luego se purificó por cromatografía en columna (diclorometano: metanol = 10:1 + el 1% de trietilamina) para obtener el compuesto del título (2,0 g, rendimiento: 80%).

35 (Etapa 57-4) Preparación de (2R,3S)-2-(3-((4-bromo-2-nitrofenil)amino)-2-hidroxiopropil)-3-(terc-butildimetilsililoxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo

- 40 Se disolvió (2R,3S)-2-(3-amino-2-hidroxiopropil)-3-(terc-butildimetilsililoxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo (980 mg, 2,2 mmol) obtenido a partir de la etapa 57-3 en N,N-dimetilformamida (10 ml) a la que se le añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,77 ml, 4,4 mmol) y 4-bromo-1-fluoro-2-nitrobenceno (490 mg, 2,2 mmol) y 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 disolución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida, y luego se purificó por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo = 3:1) para obtener el compuesto del título (580 mg, rendimiento: 42%).

(Etapa 57-5) Preparación de (2R,3S)-2-(3-((4-bromo-2-((terc-butildifenilsilil)oxi)acetamido)fenil)amino)-2-hidroxiopropil)-3-(terc-butildimetilsililoxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo

- 45 Se disolvió (2R,3S)-2-(3-((4-bromo-2-nitrofenil) amino)-2-hidroxiopropil)-3-(terc-butildimetilsililoxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo (550 mg, 0,88 mmol) obtenido a partir de la etapa 57-4 en metanol (6 ml) al que se añadió níquel Raney (1 ml), se llenó con gas hidrógeno y luego se agitó a temperatura ambiente. Cuando se completó la reacción, la fase orgánica se secó y luego se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 ml) a la que se le añadieron ácido 2-((terc-butildifenilsilil)oxi)acético (280 mg, 0,88 mmol) y diisopropiletilamina (0,38 ml, 2,2 mmol) y luego 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 disolución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se recogió, se secó sobre



sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida, y luego se purificó por cromatografía en columna (hexano:acetato de etilo = 3:1) para obtener el compuesto del título (360 mg, rendimiento: 46%).

(Etapa 55-6) Preparación de (2R,3S)-2-(3-(5-bromo-2-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-hidroxiopropil)-3-(terc-butildimetilsililoxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo

- 5 Se añadió (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 (160 mg, 0,18 mmol) obtenido a partir de la etapa 57-5 y se disolvió en ácido acético (6 ml) y luego se agitó a 65°C durante 3 horas. Cuando se completó la reacción, el disolvente se eliminó y la mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo y se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida, y luego se purificó por cromatografía en columna (hexano:acetato de etilo = 3:1) para obtener el compuesto del título (140 mg, rendimiento: 92%).

(Etapa 55-7) Preparación de (2R,3S)-2-(3-(5-bromo-2-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-oxopropil)-3-(tertbutildimetilsilil)oxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo

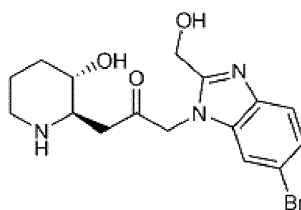
- 15 Se disolvió (2R,3S)-2-(3-(5-bromo-2-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-hidroxiopropil)-3-(terc-butildimetilsilil)oxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo (140 mg, 0,17 mmol) obtenido a partir de la etapa 57-6 en diclorometano (5 ml) al que se le añadió 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3(1H)-ona (110 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 disolución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida, y luego se purificó por cromatografía en columna (hexano:acetato de etilo = 3:1) para obtener el compuesto del título (120 mg, rendimiento: 88%).

(Etapa 55-8) Preparación de 1-(5-bromo-2-(hidroximetil))-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona

- 25 Se disolvió (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 (40 mg, 0,05 mmol) obtenido a partir de la etapa 57-7 en disolución de cloruro de hidrógeno 6N (4 ml) y luego se agitó a reflujo durante 1 hora. Cuando se completó la reacción, la disolución de reacción se enfrió hasta 0°C, se neutralizó (pH 7) con carbonato de potasio y luego se extrajo con una disolución mixta de cloroformo y una pequeña cantidad de acetona. La fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida, y luego se recristalizó con éter dietílico para obtener el compuesto del título (13 mg, rendimiento: 74%).

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,77 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 5,36 (dd, 2H), 4,81 (d, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,00 (m, 1H), 2,95 (dd, 1H), 2,81 (d, 1H), 2,66 (m, 1H), 2,38 (m, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,59 (d, 1H), 1,34 (m, 1H), 1,24 (m, 1H).

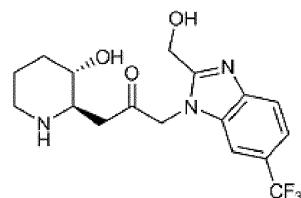
Ejemplo 58: Preparación de 1-(6-bromo-2-(hidroximetil))-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona



- 35 La reacción se llevó a cabo de la misma manera que en de la etapa 57-1 a la etapa 57-8 del ejemplo 57, excepto que se usó 4-bromo-2-fluoro-1-nitrobenceno en lugar de 4-bromo-1-fluoro-2-nitrobenceno en la etapa 57-4 del ejemplo 57, obteniendo así el compuesto del título (15 mg, rendimiento: 77%).

- 40 <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,77 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 5,36 (dd, 2H), 4,82 (d, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,00 (m, 1H), 2,96 (dd, 1H), 2,83 (d, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,40 (m, 2H), 1,91 (d, 1H), 1,60 (d, 1H), 1,35 (m, 1H), 1,25 (m, 1H).

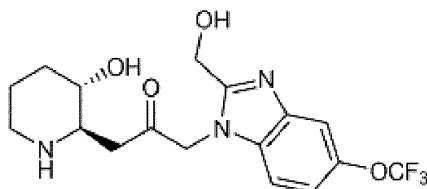
Ejemplo 59: Preparación de 1-(2-(hidroximetil))-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona



La reacción se llevó a cabo de la misma manera que en de la etapa 57-1 a la etapa 57-8 del ejemplo 57, excepto que se usó 2-fluoro-1-nitro-4-(trifluorometil) benceno en lugar de 4-bromo-1-fluoro-2-nitrobenzoceno en la etapa 57-4 del Ejemplo 57, obteniendo así el compuesto del título (16 mg, rendimiento: 58%).

5  $^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7,99 (s, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 5,49 (m, 2H), 4,83 (m, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,33 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,83 (m, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,37 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,16-1,38 (m, 2H).

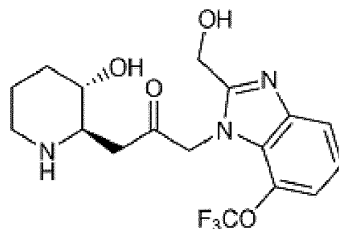
Ejemplo 60: Preparación de 1-(2-(hidroximetil)-5-(trifluorometoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)propan-2-ona



10 La reacción se llevó a cabo de la misma manera que en de la etapa 57-1 a la etapa 57-8 del ejemplo 57, excepto que se usó 1-fluoro-2-nitro-4-(trifluorometoxi)benzoceno en lugar de 4-bromo-1-fluoro-2-nitrobenzoceno en la etapa 57-7 del ejemplo 57, obteniendo así el compuesto del título (15 mg, rendimiento: 61%).

15  $^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7,59 (m, 2H), 7,22 (m, 1H), 5,39 (m, 2H), 4,83 (d, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,01 (m, 1H), 2,96 (dd, 1H), 2,81 (d, 1H), 2,67 (d, 1H), 2,43 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,10 (s, 1H), 1,92 (d, 1H), 1,59 (d, 1H), 1,34 (m, 1H), 1,24 (m, 1H).

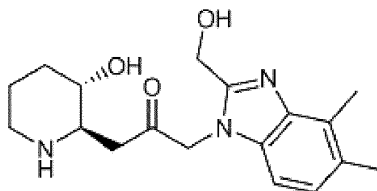
Ejemplo 61: Preparación de 1-(2-(hidroximetil)-7-(trifluorometoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)propan-2-ona



20 La reacción se llevó a cabo de la misma manera que en de la etapa 57-1 a la etapa 57-8 del ejemplo 57, excepto que se usó 2-fluoro-1-nitro-3-(trifluorometoxi)benzoceno en lugar de 4-bromo-1-fluoro-2-nitrobenzoceno en la etapa 57-4 del ejemplo 57, obteniendo así el compuesto del título (8 mg, rendimiento: 46%).

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7,63 (d, 1H), 7,24 (m, 2H), 5,40 (m, 2H), 4,75 (m, 1H), 4,63 (m, 2H), 4,25 (s, 1H), 3,99 (d, 1H), 2,81 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,41 (m, 1H), 2,34 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,63 (m, 1H), 1,32 (m, 1H), 1,22 (m, 1H).

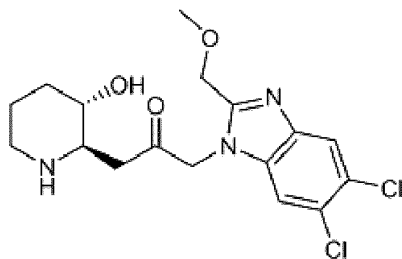
25 Ejemplo 62: Preparación de 1-(2-(hidroximetil)-4,5-dimetil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)propan-2-ona



30 La reacción se llevó a cabo de la misma manera que en la etapa 1-1 y la etapa 1-2 del ejemplo 1, excepto que se usó 2-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-4,5-dimetil-1H-benzo[d]imidazol en lugar de 1H-benzo[d]imidazol, obteniendo así el compuesto del título (36 mg, rendimiento: 72%).

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7,11 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 5,27 (dd, 2H), 4,78 (d, 1H), 4,58 (s, 2H), 2,98 (m, 1H), 2,93 (dd, 1H), 2,81 (d, 1H), 2,66 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,40 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,90 (m, 1H), 1,58 (d, 1H), 1,33 (m, 1H), 1,22 (m, 1H).

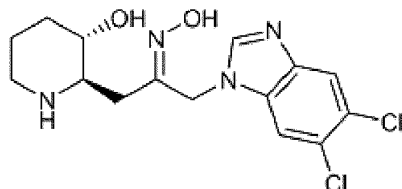
Ejemplo 63: Preparación de 1-(5,6-dicloro-2-(metoximetil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxi-piperidin-2-il)propan-2-ona



5 La reacción se llevó a cabo de la misma manera que en la etapa 1-1 y la etapa 1-2 del ejemplo 1, excepto que se usó 5,6-dicloro-2-(metoximetil)-1H-benzo[d]imidazol en lugar de 1H-benzo[d]imidazol, obteniendo así el compuesto del título (28 mg, rendimiento: 78%).

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7,91 (s, 2H), 5,34 (dd, 2H), 4,82 (d, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,00 (M, 1H), 2,95 (dd, 1H), 2,84 (d, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,38 (m, 2H), 1,91 (m, 1H), 1,59 (d, 1H), 1,35 (m, 1H), 1,23 (m, 1H).

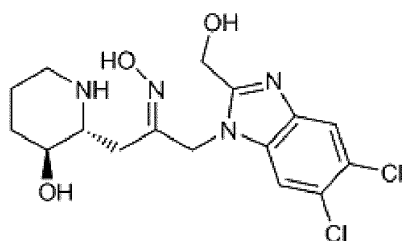
10 Ejemplo 64: Preparación de oxima de 1-(5,6-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxi-piperidin-2-il)propan-2-ona



15 Se disolvió 1-(5,6-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxi-piperidin-2-il)propan-2-ona (50 mg, 0,15 mmol) obtenido a partir del ejemplo 25 en etanol (1,5 ml) al que se le añadieron lentamente hidroxilamina (20  $\mu\text{l}$ , 0,73 mmol) y acetato de sodio (72 mg, 0,88 mmol) y luego se agitó a reflujo durante 1 hora. Cuando se completó la reacción, el disolvente se evaporó a presión reducida y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida, seguido de cristalización para obtener el compuesto del título (15 mg, rendimiento: 29%).

20  $^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11,37 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 5,10 (m, 2H), 4,51 (d, 1H), 2,89-2,96 (m, 1H), 2,74-2,87 (m, 1H), 2,65-2,70 (m, 1H), 2,19-2,28 (m, 2H), 1,83-1,98 (m, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,51 (m, 1H), 1,07-1,25 (m, 1H).

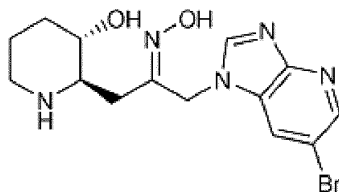
Ejemplo 65: Preparación de oxima de 1-(5,6-dicloro-2-(hidroximetil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxi-piperidin-2-il)propan-2-ona



25 La reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el ejemplo 64, excepto que se usó 1-(5,6-dicloro-2-(hidroximetil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxi-piperidin-2-il)propan-2-ona en lugar de 1-(5,6-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxi-piperidin-2-il)propan-2-ona, obteniendo así el compuesto del título (35 mg, rendimiento: 71%).

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7,80-7,95 (m, 2H), 5,19 (m, 2H), 4,73 (m, 1H), 4,67 (s, 1H), 2,99 (m, 1H), 2,87 (d, 2H), 2,75 (m, 2H), 2,61 (m, 1H), 2,30 (m, 2H), 1,74 (d, 2H), 1,60 (m, 1H).

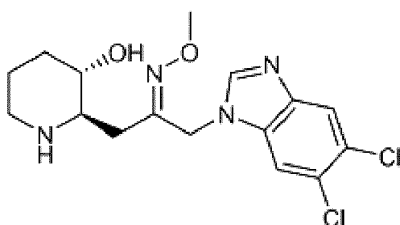
Ejemplo 66: Preparación de oxima de 1-(6-bromo-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxi-piperidin-2-il)propan-2-ona



5 La reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el ejemplo 64, excepto que se usó 1-(6-bromo-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxi-piperidin-2-il)propan-2-ona en lugar de 1-(5,6-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxi-piperidin-2-il)propan-2-ona, obteniendo así el compuesto del título (20 mg, rendimiento: 38%).

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8,36-8,51 (m, 3H), 5,12 (d, 2H), 2,94 (m, 1H), 2,82 (d, 1H), 2,74 (m, 2H), 2,27 (m, 3H), 1,88 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,48 9m, 1H), 1,18-1,39 (m 2H).

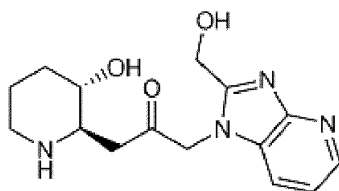
10 Ejemplo 67: Preparación de O-metil oxima de 1-(5,6-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxi-piperidin-2-il)propan-2-ona



La reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el ejemplo 64, excepto que se usó metil hidroxilamina en lugar de hidroxilamina, obteniendo así el compuesto del título (15 mg, rendimiento: 28%).

15  $^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8,38 (d, 1H), 7,84-7,98 (m, 2H), 5,14 (m, 2H), 4,64 (d, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,86 (d, 3H), 2,94 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,55 (m, 1H).

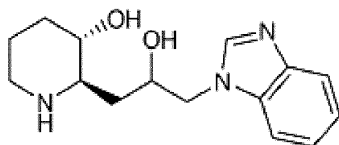
Ejemplo 68: Preparación de 1-(2-(hidroximetil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxi-piperidin-2-il)propan-2-ona



20 La reacción se llevó a cabo de la misma manera que en la etapa 1-1 y la etapa 1-2 del ejemplo 1, excepto que se usó 2-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-1H-imidazo[4,5-d]piridina en lugar de 1H-benzo[d]imidazol, obteniendo así el compuesto del título (20 mg, rendimiento: 71%).

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8,27 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,26 (dd, 1H), 5,37 (dd, 2H), 4,81 (d, 1H), 3,03 (d, 1H), 2,82 (d, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,41 (m, 2H), 1,91 (d, 1H), 1,59 (d, 1H), 1,36 (m, 1H), 1,23 (m, 1H).

Ejemplo 69: Preparación de (2R,3S)-2-(3-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-hidroxi-propil)piperidin-3-ol



25 (Etapa 69-1) Preparación de (2R,3S)-2-(3-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-hidroxi-propil)-3-(terc-butildimetilsililoxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo

30 Se disolvió (2R,3S)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-2-(3-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-oxopropil)piperidin-1-carboxilato de bencilo (200 mg, 0,34 mmol) en metanol (1 ml) y luego se enfrió hasta 0°C. Se le añadió lentamente borohidruro de sodio (39 mg, 1,0 mmol). Después de elevar la temperatura de reacción hasta temperatura ambiente, la mezcla se agitó durante 1 hora. Cuando se completó la reacción, se terminó con agua, se extrajo con acetato de etilo. El extracto

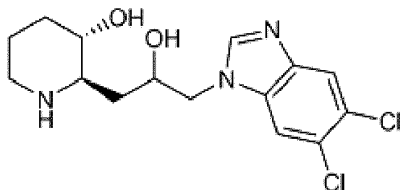
se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida, y luego se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (180 mg, rendimiento: 90%).

(Etapa 69-2) Preparación de (2R,3S)-2-(3-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-hidroxiopropil)piperidin-3-ol

5 La reacción se llevó a cabo de la misma manera que en la etapa 1-2 del ejemplo 1, excepto que se usó (2R,3S)-2-(3-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-hidroxiopropil)-3-(terc-butildimetilsililoxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo obtenido a partir de la etapa 69-1 en lugar de (2R,3S)-2-(3-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-oxopropil)-3-(terc-butildimetilsililoxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo, obteniendo así el compuesto del título (24 mg, rendimiento: 78%).

10  $^1\text{H-RMN}$  (500 MHz, MeOH- $d_4$ ):  $\delta$  8,23 (s, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,34-7,28 (m, 2H), 4,39-4,31 (m, 2H), 3,47-3,45 (m, 1H), 3,23-3,21 (m, 1H), 3,12-3,07 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,34-2,31 (m, 1H), 2,06-2,05 (m, 1H), 2,03-1,95 (m, 1H), 1,68-1,51 (m, 4H).

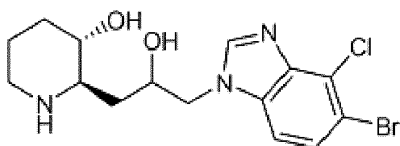
Ejemplo 70: Preparación de (2R,3S)-2-(3-(5,6-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-hidroxiopropil)piperidin-3-ol



15 La reacción se llevó a cabo de la misma manera que en la etapa 69-1 y la etapa 69-2 del ejemplo 69, excepto que se usó (2R,3S)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-2-(3-(5,6-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-oxopropil)piperidin-1-carboxilato de bencilo en lugar de (2R,3S)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-2-(3-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-oxopropil)piperidin-1-carboxilato de bencilo, obteniendo así el compuesto del título (22 mg, rendimiento: 75%).

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,16 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,30-7,27 (m, 2H), 4,21 (s, 2H), 3,06-3,05 (m, 1H), 2,94-2,92 (m, 1H), 2,36-2,35 (m, 1H), 2,27-2,24 (m, 2H), 2,20-2,17 (m, 1H), 1,74-1,71 (m, 1H), 1,40-1,35 (m, 2H), 1,26-1,23 (m, 1H), 1,22 (s, 3H).

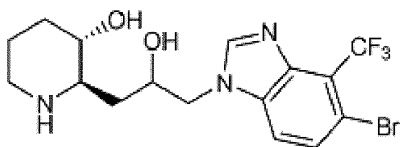
20 Ejemplo 71: Preparación de (2R,3S)-2-(3-(5-bromo-4-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-hidroxiopropil)piperidin-3-ol



25 La reacción se llevó a cabo de la misma manera que en la etapa 69-1 y la etapa 69-2 del ejemplo 69, excepto que se usó (2R,3S)-2-(3-(5-bromo-4-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-hidroxiopropil)-3-(terc-butildimetilsililoxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo en lugar de (2R,3S)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-2-(3-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-oxopropil)piperidin-1-carboxilato de bencilo, obteniendo así el compuesto del título (28 mg, rendimiento: 75%).

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,26 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 4,61 (d, 1H), 4,30 (d, 1H), 4,13 (m, 1H), 4,02 (s, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,76 (d, 1H), 2,33 (m, 1H), 2,03 (d, 1H), 1,86 (d, 1H), 1,54 (d, 1H), 1,33 (m, 1H), 1,20 (m, 1H), 1,05 (m, 1H).

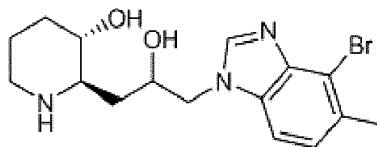
30 Ejemplo 72: Preparación de (2R,3S)-2-(3-(5-bromo-4-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-hidroxiopropil)piperidin-3-ol



35 La reacción se llevó a cabo de la misma manera que en la etapa 69-1 y la etapa 69-2 del ejemplo 69, excepto que se usó (2R,3S)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-2-(3-(5-bromo-4-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-oxopropil)piperidin-1-carboxilato de bencilo en lugar de (2R,3S)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-2-(3-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-oxopropil)piperidin-1-carboxilato de bencilo, obteniendo así el compuesto del título (21 mg, rendimiento: 74%).

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,33 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 5,99 (s, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,32 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 4,12 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,71 (d, 1H), 2,29 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,99 (d, 1H), 1,82 (m, 1H), 1,50 (m, 1H), 1,29 (m, 1H), 1,21 (m, 1H), 1,15 (m, 1H).

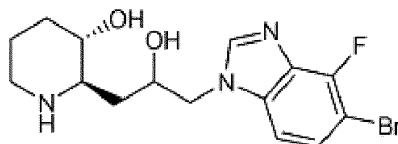
Ejemplo 73: Preparación de (2R,3S)-2-(3-(4-bromo-5-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-hidroxiopropil)piperidin-3-ol



La reacción se llevó a cabo de la misma manera que en la etapa 69-1 y la etapa 69-2 del ejemplo 69, excepto que se usó (2R,3S)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-2-(3-(4-bromo-5-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-oxopropil)piperidin-1-carboxilato de bencilo en lugar de (2R,3S)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-2-(3-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-oxopropil)piperidin-1-carboxilato de bencilo, obteniendo así el compuesto del título (18 mg, rendimiento: 65%).

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8,16 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,23 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,35 (m, 2H), 2,08 (d, 1H), 1,86 (d, 1H), 1,55 (m, 1H), 1,34 (m, 1H), 1,23 (m, 1H), 1,05 (m, 1H).

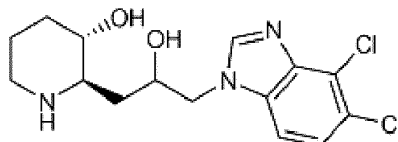
Ejemplo 74: Preparación de (2R,3S)-2-(3-(5-bromo-4-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-hidroxiopropil)piperidin-3-ol



La reacción se llevó a cabo de la misma manera que en la etapa 69-1 y la etapa 69-2 del ejemplo 69, excepto que se usó (2R,3S)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-2-(3-(5-bromo-4-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-oxopropil)piperidin-1-carboxilato de bencilo en lugar de (2R,3S)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-2-(3-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-oxopropil)piperidin-1-carboxilato de bencilo, obteniendo así el compuesto del título (17 mg, rendimiento: 63%).

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8,22 (s, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,43 (m, 3H), 4,62 (m, 1H), 4,28 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 2,30 (m, 2H), 2,07 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 1,54 (m, 1H), 1,33 (m, 1H), 1,25 (m, 1H), 1,05 (m, 1H).

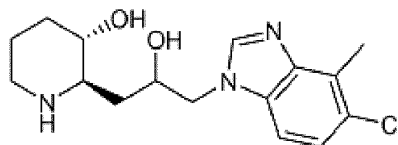
Ejemplo 75: Preparación de (2R,3S)-2-(3-(4,5-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-hidroxiopropil)piperidin-3-ol



La reacción se llevó a cabo de la misma manera que en la etapa 69-1 y la etapa 69-2 del ejemplo 69, excepto que se usó (2R,3S)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-2-(3-(4,5-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-oxopropil)piperidin-1-carboxilato de bencilo en lugar de (2R,3S)-2-(3-(5-bromo-4-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-oxopropil)-3-(terc-butildimetilsililoxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo, obteniendo así el compuesto del título (22 mg, rendimiento: 74%).

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8,29 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 4,61 (d, 1H), 4,31 (d, 1H), 4,13 (m, 1H), 4,03 (s, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,76 (d, 1H), 2,30 (m, 2H), 2,03 (d, 1H), 1,86 (d, 1H), 1,54 (d, 1H), 1,33 (m, 1H), 1,21 (m, 1H), 1,05 (m, 1H).

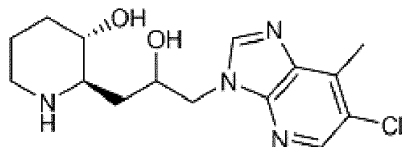
Ejemplo 76: Preparación de (2R,3S)-2-(3-(5-cloro-4-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-hidroxiopropil)piperidin-3-ol



La reacción se llevó a cabo de la misma manera que en la etapa 69-1 y la etapa 69-2 del ejemplo 69, excepto que se usó (2R,3S)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-2-(3-(5-cloro-4-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-oxopropil)piperidin-1-carboxilato de bencilo en lugar de (2R,3S)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-2-(3-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-oxopropil)piperidin-1-carboxilato de bencilo, obteniendo así el compuesto del título (22 mg, rendimiento: 71%).

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8,17 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 6,01 (m, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,23 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,29 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,53 (m, 1H), 1,33 (m, 1H), 1,24 (m, 1H), 1,12 (m, 1H).

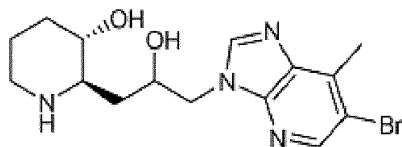
Ejemplo 77: Preparación de (2R,3S)-2-(3-(6-cloro-7-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-2-hidroxiopropil)piperidin-3-ol



La reacción se llevó a cabo de la misma manera que en la etapa 69-1 y la etapa 69-2 del ejemplo 69, excepto que se usó (2R,3S)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-2-(3-(6-cloro-7-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-2-hidroxiopropil)piperidin-1-carboxilato de bencilo en lugar de (2R,3S)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-2-(3-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-oxopropil)piperidin-1-carboxilato de bencilo, obteniendo así el compuesto del título (20 mg, rendimiento: 75%).

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,37 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 4,54 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 4,12 (m, 2H), 2,88 (m, 1H), 2,70 (d, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,34 (m, 2H), 1,98 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,53 (m, 1H), 1,32 (m, 1H), 1,20 (m, 1H), 1,05 (m, 2H).

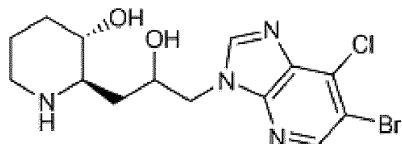
Ejemplo 78: Preparación de (2R,3S)-2-(3-(6-bromo-7-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-2-hidroxiopropil)piperidin-3-ol



La reacción se llevó a cabo de la misma manera que en la etapa 69-1 y la etapa 69-2 del ejemplo 69, excepto que se usó (2R,3S)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-2-(3-(6-bromo-7-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-2-hidroxiopropil)piperidin-1-carboxilato de bencilo en lugar de (2R,3S)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-2-(3-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-oxopropil)piperidin-1-carboxilato de bencilo, obteniendo así el compuesto del título (27 mg, rendimiento: 77%).

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,42 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 6,02 (s, 1H), 4,55 (d, 1H), 4,23 (m, 1H), 4,13 (m, 2H), 2,89 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,27 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 1,98 (d, 1H), 1,83 (d, 1H), 1,52 (d, 1H), 1,31 (m, 1H), 1,27 (m, 1H), 1,18 (m, 1H).

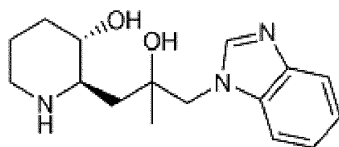
Ejemplo 79: Preparación de (2R,3S)-2-(3-(6-bromo-7-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-2-hidroxiopropil)piperidin-3-ol



La reacción se llevó a cabo de la misma manera que en la etapa 69-1 y la etapa 69-2 del ejemplo 69, excepto que se usó (2R,3S)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-2-(3-(6-bromo-7-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-2-hidroxiopropil)piperidin-1-carboxilato de bencilo en lugar de (2R,3S)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-2-(3-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-oxopropil)piperidin-1-carboxilato de bencilo, obteniendo así el compuesto del título (20 mg, rendimiento: 70%).

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,59 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 4,56 (m, 1H), 4,27 (m, 1H), 4,13 (m, 2H), 2,88 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,33 (m, 2H), 1,99 (d, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,53 (m, 2H), 1,32 (m, 1H), 1,20 (m, 1H), 1,07 (m, 1H).

Ejemplo 80: Preparación de (2R,3S)-2-(3-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-hidroxi-2-metilpropil)piperidin-3-ol



(Ejemplo 80-1) (2R,3S)-2-(3-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-hidroxi-2-metilpropil)-3-(terc-butildimetilsililoxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo

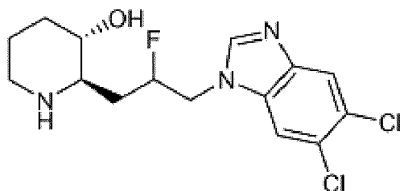
Se disolvió bromuro de metilmagnesio (420  $\mu\text{l}$ , 0,42 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) y se enfrió hasta 0°C. Se disolvió (2R,3S)-2-(3-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-oxopropil)-3-(terc-butildimetilsililoxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo (89 mg, 0,17 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) al que se añadió lentamente la disolución anterior gota a gota. Después de elevar la temperatura de reacción hasta temperatura ambiente, la mezcla se agitó durante 3 horas. Cuando se completó la reacción, se terminó con una disolución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida, y luego se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (42 mg, rendimiento: 46%).

(Etapa 80-2) Preparación de (2R,3S)-2-(3-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-hidroxi-2-metilpropil)piperidin-3-ol

La reacción se llevó a cabo de la misma manera que en la etapa 1-2 del ejemplo 1, usando (2R,3S)-2-(3-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-hidroxi-2-metilpropil)-3-(terc-butildimetilsililoxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo obtenido a partir de la etapa 80-1, obteniendo así el compuesto del título (15 mg, rendimiento: 68%).

- 5  $^1\text{H-RMN}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,14 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,29 (m, 6H), 5,34 (t, 1H), 5,18-5,00 (m, 2H), 4,61 (t, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,79 (dd, 1H), 3,12 (dd, 1H), 2,96-2,85 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,52 (d, 1H), 1,37 (m, 1H), 0,82 (d, 9H), 0,02 (m, 6H).

Ejemplo 81: Preparación de (2R,3S)-2-(3-(5,6-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-fluoropropil)piperidin-3-ol



- 10 (Etapa 81-1) Preparación de (2R,3S)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-2-(3-(5,6-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-fluoropropil)piperidin-1-carboxilato de bencilo

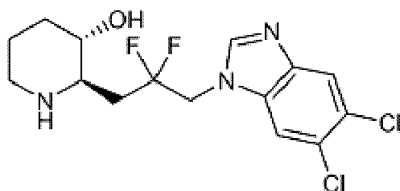
- 15 Se disolvió (2R,3S)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-2-(3-(5,6-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-hidroxiopropil)piperidin-1-carboxilato de bencilo (73 mg, 0,12 mmol) obtenido a partir de la etapa 70-1 del ejemplo 70 en diclorometano (1 ml) y se enfrió hasta  $-78^\circ\text{C}$ . Se le añadió lentamente gota a gota sulfuro de dietilaminotri fluorometilo (16  $\mu\text{l}$ , 0,12 mmol) disuelto en diclorometano (1 ml), y la mezcla se agitó a  $-78^\circ\text{C}$  durante 30 minutos. Cuando se completó la reacción, se terminó con una disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y se extrajo con diclorometano. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida y luego se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (51 mg, rendimiento: 69%).

(Etapa 81-2) Preparación de (2R,3S)-2-(3-(5,6-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-fluoropropil)piperidin-3-ol

- 20 La reacción se llevó a cabo de la misma manera que en la etapa 1-2 del ejemplo 1, usando (2R,3S)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-2-(3-(5,6-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-fluoropropil)piperidin-1-carboxilato de bencilo obtenido a partir de la etapa 80-1, obteniendo así el compuesto del título (24 mg, rendimiento: 64%).

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,29 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 4,57-4,52 (m, 2H), 4,47-4,43 (m, 1H), 4,04 (dd, 1H), 3,29 (m, 1H), 3,15-3,13 (m, 1H), 2,94-2,92 (m, 1H), 1,83-1,82 (m, 1H), 1,59-1,54 (m, 2H), 1,37-1,26 (m, 3H).

- 25 Ejemplo 82: Preparación de (2R,3S)-2-(3-(5,6-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2,2-difluoropropil)piperidin-3-ol



(Etapa 82-1) Preparación de (2R,3S)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-2-(3-(5,6-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2,2-difluoropropil)piperidin-1-carboxilato de bencilo

- 30 Se disolvió (2R,3S)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-2-(3-(5,6-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-oxopropil)piperidin-1-carboxilato de bencilo (100 mg, 0,17 mmol) en diclorometano (5 ml) y se enfrió hasta  $-78^\circ\text{C}$ , a lo que se añadió lentamente gota a gota sulfuro de dietilaminotri fluorometilo (67  $\mu\text{l}$ , 0,51 mmol). Después de elevar la temperatura de reacción hasta temperatura ambiente, la mezcla se agitó durante 12 horas. Cuando se completó la reacción, se terminó con una disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con diclorometano. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida, y luego se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano = 2:1) para obtener el compuesto del título (42 mg, rendimiento: 41%).

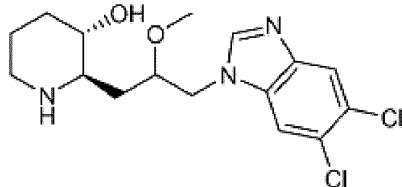
(Etapa 82-2) Preparación de (2R,3S)-2-(3-(5,6-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2,2-difluoropropil)piperidin-3-ol

La reacción se llevó a cabo de la misma manera que en la etapa 1-2 del ejemplo 1, usando (2R,3S)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-2-(3-(5,6-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2,2-difluoropropil)piperidin-1-carboxilato de bencilo obtenido a partir de la etapa 82-1, obteniendo así el compuesto del título (17 mg, rendimiento: 68%).



$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8,32 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 4,95-4,83 (m, 2H), 4,74-4,73 (dd, 1H), 2,92-2,89 (m, 1H), 2,81-2,79 (m, 1H), 2,62-2,59 (m, 1H), 2,37-2,33 (m, 1H), 1,84-1,80 (m, 1H), 1,77-1,75 (m, 1H), 1,56-1,54 (m, 1H), 1,34-1,29 (m, 1H), 1,24-1,19 (m, 1H).

Ejemplo 83: Preparación de (2R,3S)-2-(3-(5,6-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-metoxipropil)piperidin-3-ol



5

(Etapa 83-1) Preparación de (2R,3S)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-2-(3-(5,6-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-hidroxiopropil)piperidin-1-carboxilato de bencilo

Se disolvió (2R,3S)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-2-(3-(5,6-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-oxopropil)piperidin-1-carboxilato de bencilo (200 mg, 0,34 mmol) en metanol (1 ml) y luego se enfrió hasta  $0^\circ\text{C}$ . Se le añadió lentamente borohidruro de sodio (39 mg, 1,0 mmol). Después de elevar la temperatura de reacción hasta temperatura ambiente, la mezcla se agitó durante 1 hora. Cuando se completó la reacción, se terminó con agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida, y luego se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (180 mg, rendimiento: 90%).

10

15

(Etapa 83-2) Preparación de (2R,3S)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-2-(3-(5,6-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-metoxipropil)piperidin-1-carboxilato de bencilo

Se disolvió (2R,3S)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-2-(3-(5,6-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-hidroxiopropil)piperidin-1-carboxilato de bencilo (100 mg, 0,17 mmol) obtenido a partir de la etapa 83-1 en tetrahidrofurano (2 ml) y luego se enfrió hasta  $0^\circ\text{C}$ . Se le añadieron secuencialmente borohidruro de sodio (39 mg, 1,0 mmol) y yoduro de metilo (16  $\mu\text{l}$ , 0,25 mmol) lentamente. Después de elevar la temperatura de reacción hasta temperatura ambiente, la mezcla se agitó durante 3 horas. Cuando se completó la reacción, se terminó con agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida, y luego se purificó por cromatografía en columna (100% de acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (80 mg, rendimiento: 78%).

20

(Etapa 83-3) Preparación de (2R,3S)-2-(3-(5,6-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-metoxipropil)piperidin-1-carboxilato

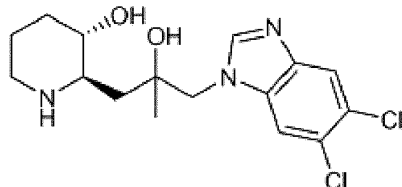
Se disolvió completamente (2R,3S)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-2-(3-(5,6-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-metoxipropil)piperidin-1-carboxilato de bencilo (50 mg, 0,08 mmol) obtenido a partir de la etapa 83-2 en disolución de ácido clorhídrico 6N (4 ml) y luego se agitó a  $100^\circ\text{C}$  durante 1 hora. Cuando se completó la reacción, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se ajustó hasta pH 9 mediante la adición de carbonato de potasio. El producto resultante se diluyó con un exceso de agua y se extrajo con cloroformo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida, y luego se recristalizó con éter dietílico para obtener el compuesto del título (22 mg, rendimiento: 75%).

25

30

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8,05 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 4,60-4,58 (m, 1H), 4,41-4,31 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,29 (m, 1H), 3,05-3,01 (m, 1H), 2,64-2,61 (m, 1H), 2,49-2,46 (m, 1H), 2,24-2,20 (m, 1H), 1,48-1,44 (m, 2H), 1,33-1,25 (m, 2H).

Ejemplo 84: Preparación de (2R,3S)-2-(3-(5,6-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-hidroxi-2-metilpropil)piperidin-3-ol



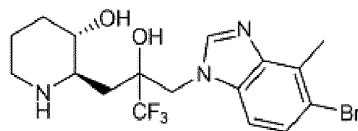
35

La reacción se llevó a cabo de la misma manera que en la etapa 80-1 y la etapa 80-2 del ejemplo 80, excepto que se usó (2R,3S)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-2-(3-(5,6-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-oxopropil)piperidin-1-carboxilato de bencilo en lugar de (2R,3S)-2-(3-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-oxopropil)-3-(terc-butildimetilsililoxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo, obteniendo así el compuesto del título (22 mg, rendimiento: 71%).

40

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3\text{-d}$ ):  $\delta$  8,26 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 4,24 (s, 2H), 2,93 (m, 1H), 2,79-2,77 (m, 1H), 2,38-2,34 (m, 1H), 2,05-1,99 (m, 2H), 1,89-1,87 (m, 1H), 1,58-1,55 (m, 1H), 1,32-1,27 (m, 3H), 0,90 (s, 3H).

Ejemplo 85: Preparación de (2R,3S)-2-(2-((5-bromo-4-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil)piperidin-3-ol



5 (Etapa 85-1) Preparación de (2R,3S)-2-(2-((5-bromo-4-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil)-3-(terc-butildimetilsililoxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo

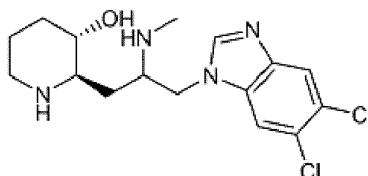
Se disolvió (2R,3S)-2-(3-(5-bromo-4-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-oxopropil)-3-(terc-butildimetilsililoxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo (100 mg, 0,16 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) al que se le añadió trimetil(trifluorometil)silano (36 ml, 0,24 mmol) a 0°C, seguido de la adición lenta de fluoruro de tercbutilamonio (190 ml, 0,19 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Cuando se completó la reacción, se eliminó el disolvente, y la mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo y se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida, y luego se purificó por cromatografía en columna (diclorometano:metanol = 10:1) para obtener el compuesto del título (61 mg, rendimiento: 55%).

15 (Etapa 85-2) Preparación de (2R,3S)-2-(2-((5-bromo-4-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil)piperidin-3-ol

Se disolvió (2R,3S)-2-(2-((5-bromo-4-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil)-3-(terc-butildimetilsililoxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo (60 mg, 0,09 mmol) obtenido a partir de la etapa 85-1 en una disolución de ácido clorhídrico 6N (3 ml) y luego se agitó a reflujo durante 1 hora. Cuando se completó la reacción, la disolución de reacción se enfrió hasta 0°C, se neutralizó (pH 7) con carbonato de potasio y se extrajo con una disolución mixta de cloroformo y una pequeña cantidad de acetona. La fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida, y luego se recristalizó con éter dietílico para obtener el compuesto del título (27 mg, rendimiento: 70%).

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,97 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 5,59 (s, 1H), 5,20 (dd, 2H), 3,64 (m, 1H), 3,60 (d, 1H), 3,48 (d, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,01 (d, 2H), 2,26 (m, 1H), 2,28 (d, 1H), 2,01 (m, 2H), 1,92 (m, 1H).

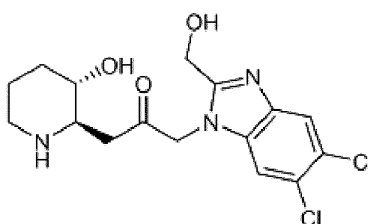
25 Ejemplo 86: Preparación de (2R,3S)-2-(3-(5,6-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-(metilamino)propil)piperidin-3-ol



Se disolvió 1-(5,6-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxiopiperidin-2-il)propan-2-ona (20 mg, 0,06 mmol) en etanol (2 ml) al que se añadieron clorhidrato de metilamina (19 mg, 0,29 mmol), isopropóxido de titanio (IV) (86 µl, 0,29 mmol) y trietilamina (41 µl, 0,29 mmol) y luego se agitó a temperatura ambiente 8 horas. Se le añadió borohidruro de sodio (8 mg, 0,22 mmol) y la mezcla se agitó adicionalmente a temperatura ambiente en 8 horas. Cuando se completó la reacción, la disolución de reacción se filtró a través de celita. El filtrado se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio. Las capas orgánicas se recogieron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El concentrado se recristalizó con éter dietílico para obtener el compuesto del título (5 mg, rendimiento: 10%).

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,03 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,31 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,22 (m, 1H), 3,01 (m, 1H), 2,77 (m, 2H), 2,45 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 1,45 (m, 2H), 1,25 (m, 2H).

Ejemplo 87: Preparación de 1-(5,6-dicloro-2-(hidroximetil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxiopiperidin-2-il)propan-2-ona

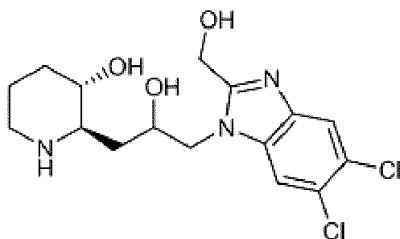


40

La reacción se llevó a cabo de la misma manera que en las etapas 56-1, 56-2 y 56-3 del ejemplo 56, excepto que se usó (5,6-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metanol en lugar de (1H-benzo[d]imidazol-2-il)metanol, obteniendo así el compuesto del título (24 mg, rendimiento: 78%).

5  $^1\text{H-RMN}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7,87 (d, 2H), 5,37 (dd, 2H), 4,82 (d, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,00 (m, 1H), 2,95 (dd, 1H), 2,82 (d, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,40 (m, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,60 (d, 1H), 1,35 (m, 1H), 1,24 (m, 1H).

Ejemplo 88: Preparación de (2R,3S)-2-(3-(5,6-dicloro-2-(hidroximetil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-hidroxiopropil)piperidin-3-ol



(Etapla 88-1) Preparación de 2-((terc-butildimetilsililoxi)metil)-5,6-dicloro-1H-benzo[d]imidazol

10 La reacción se llevó a cabo de la misma manera que en la etapa 56-1 del ejemplo 56, excepto que se usó (5,6-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metanol en lugar de (1H-benzo[d]imidazol-2-il)metanol, obteniendo así el compuesto del título (81 mg, rendimiento: 92%).

(Etapla 88-2) Preparación de (2R,3S)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-2-(3-(2-((terc-butildimetilsililoxi)metil)-5,6-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-oxopropil)piperidin-1-carboxilato de bencilo

15 Se disolvió 2-((terc-butildimetilsililoxi)metil)-5,6-dicloro-1H-benzo[d]imidazol (75 mg, 0,23 mmol) obtenido a partir de la etapa 88-1 en N,N-dimetilformamida (2 ml) a la que se le añadió carbonato de potasio (62 mg, 0,45 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Luego, se añadió (2R,3S)-2-(3-bromo-2-oxopropil)-3-(terc-butildimetilsililoxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo (130 mg, 0,27 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 disolución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida, y luego se purificó por cromatografía en columna (hexano:acetato de etilo = 3:1) para obtener el compuesto del título (160 mg, rendimiento: 93%).

20 (Etapla 88-3) Preparación de (2R,3S)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-2-(3-(2-((terc-butildimetilsililoxi)metil)-5,6-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-hidroxiopropil)piperidin-1-carboxilato de bencilo

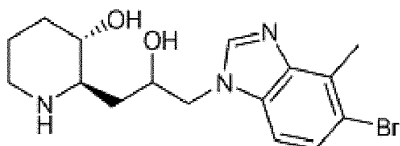
25 Se disolvió (2R,3S)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-2-(3-(2-((terc-butildimetilsililoxi)metil)-5,6-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-oxopropil)piperidin-1-carboxilato de bencilo (90 mg, 0,12 mmol) obtenido a partir de la etapa 88-2 en metanol (5 ml) al que se añadió borohidruro de sodio (14 mg, 0,37 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Cuando se completó la reacción, se eliminó el disolvente y la mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo y se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida, y luego se purificó por cromatografía en columna (hexano:acetato de etilo = 3:1) para obtener el compuesto del título (36 mg, rendimiento: 40%).

30 (Etapla 88-4) Preparación de (2R,3S)-2-(3-(5,6-dicloro-2-(hidroximetil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-hidroxiopropil)piperidina-3-ol

35 La reacción se llevó a cabo de la misma manera que en la etapa 1-2 del ejemplo 1, excepto que se usó (2R,3S)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-2-(3-(2-((terc-butildimetilsililoxi)metil)-5,6-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-hidroxiopropil)piperidin-1-carboxilato de bencilo obtenido a partir de la etapa 88-3 en lugar de (2R,3S)-2-(3-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-oxopropil)-3-(terc-butildimetilsililoxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo obtenido a partir de la etapa 88-3, obteniendo así el compuesto del título (15 mg, rendimiento: 84%).

40  $^1\text{H-RMN}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7,93 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 4,77 (m, 3H), 4,32 (dd, 1H), 4,18 (dd, 1H), 4,03 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,80 (d, 1H), 2,38 (dt, 1H), 2,30 (m, 1H), 1,87 (m, 2H), 1,56 (d, 1H), 1,41 (m, 1H), 1,30 (m, 1H), 1,22 (m, 1H).

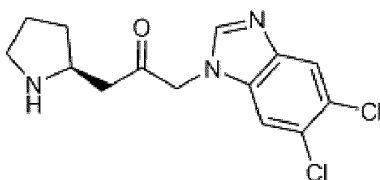
Ejemplo 89: Preparación de (2R,3S)-2-(3-(5-bromo-4-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-hidroxiopropil)piperidin-3-ol



La reacción se llevó a cabo de la misma manera que en la etapa 69-1 y la etapa 69-2 del ejemplo 69, excepto que se usó (2R,3S)-2-(3-(5-bromo-4-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-oxopropil)-(terc-butildimetilsililoxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo en lugar de (2R,3S)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-2-(3-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-oxopropil)piperidin-1-carboxilato de bencilo, obteniendo así el compuesto del título (2 mg, rendimiento: 22%).

- 5  $^1\text{H-RMN}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,27 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 4,65 (s, 1H), 4,20 (m, 2H), 2,93 (m, 1H), 2,78 (d, 1H), 2,37 (m, 2H), 2,09 (d, 1H), 1,86 (d, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 1,38 (m, 1H), 1,20 (m, 1H).

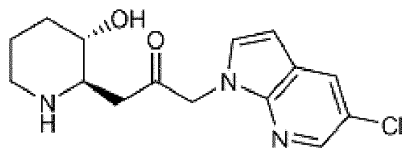
Ejemplo 90: Preparación de (S)-1-(5,6-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-(pirrolidin-2-il)propan-2-ona



- 10 La reacción se llevó a cabo de la misma manera que en la etapa 1-1 y la etapa 1-2 del ejemplo 1, excepto que se usó (S)-2-(3-bromo-2-oxopropil)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo en lugar de (2R,3S)-2-(3-bromo-2-oxopropil)-3-(terc-butildimetilsililoxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo, obteniendo así un intermedio (69 mg, rendimiento: 77%) y el compuesto del título (21 mg, rendimiento: 64%) sintetizado a partir del mismo.

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz, MeOH- $d_4$ ):  $\delta$  9,49 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 5,82 (m, 2H), 4,03-3,99 (m, 1H), 3,43-3,41 (m, 2H), 3,30-3,26 (m, 2H), 2,32-2,29 (m, 1H), 2,14-2,11 (m, 1H), 2,00-1,97 (m, 1H), 1,86-1,82 (m, 1H).

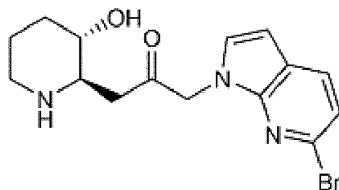
- 15 Ejemplo 91: Preparación de 1-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona



La reacción se llevó a cabo de la misma manera que en la etapa 1-1 y la etapa 1-2 del ejemplo 1, excepto que se usó 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina en lugar de 1H-benzo[d]imidazol, obteniendo así el compuesto del título (5 mg, rendimiento: 13%).

- 20  $^1\text{H-RMN}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,20 (d, 1H), 8,11 (dd, 1H), 7,51 (t, 1H), 6,52 (d, 1H), 5,27 (s, 2H), 5,14 (s, 1H), 3,20 (m, 1H), 3,04 (dd, 1H), 2,93 (m, 3H), 2,59 (m, 3H), 1,90 (m, 1H), 1,68 (d, 1H), 1,47 (m, 1H), 1,32 (m, 1H).

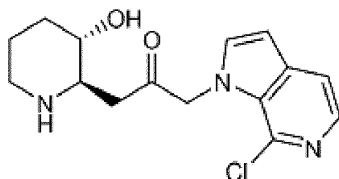
Ejemplo 92: Preparación de 1-(6-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona



- 25 La reacción se llevó a cabo de la misma manera que en la etapa 1-1 y la etapa 1-2 del ejemplo 1, excepto que se usó 6-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina en lugar de 1H-benzo[d]imidazol, obteniendo así el compuesto del título (11 mg, rendimiento: 25%).

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7,92 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 6,50 (d, 1H), 5,17 (d, 2H), 4,70 (d, 1H), 2,91 (m, 2H), 2,76 (m, 1H), 2,61 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 2,33 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,53 (m, 1H), 1,32 (m, 1H), 1,15 (m, 1H).

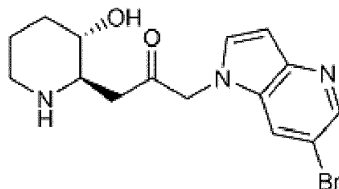
Ejemplo 93: Preparación de 1-(7-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona



La reacción se llevó a cabo de la misma manera que en la etapa 1-1 y la etapa 1-2 del ejemplo 1, excepto que se usó 7-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina en lugar de 1H-benzo[d]imidazol, obteniendo así el compuesto del título (15 mg, rendimiento: 20%).

5  $^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7,88 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 6,63 (d, 1H), 5,52 (d, 2H), 4,73 (d, 1H), 3,01 (m, 2H), 2,77 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,42 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 1,35 (m, 1H), 1,21 (m, 1H).

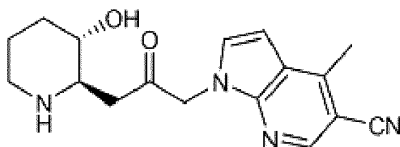
Ejemplo 94: Preparación de 1-(6-bromo-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)propan-2-ona



10 La reacción se llevó a cabo de la misma manera que en la etapa 1-1 y la etapa 1-2 del ejemplo 1, excepto que se usó 6-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina en lugar de 1H-benzo[d]imidazol, obteniendo así el compuesto del título (15 mg, rendimiento: 22%).

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8,36 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 6,58 (d, 1H), 5,25 (d, 2H), 4,78 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,87 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,38 (m, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,56 (m, 1H), 1,33 (m, 1H), 1,23 (m, 1H).

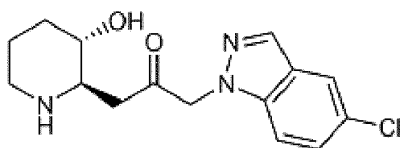
Ejemplo 95: Preparación de 1-(3-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)-2-oxopropil)-4-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo



15 La reacción se llevó a cabo de la misma manera que en la etapa 1-1 y la etapa 1-2 del ejemplo 1, excepto que se usó 4-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo en lugar de 1H-benzo[d]imidazol, obteniendo así el compuesto del título (29 mg, rendimiento: 78%).

20  $^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8,50 (s, 1H), 7,54 (d, 1H), 6,76 (d, 1H), 5,27 (d, 2H), 4,72 (d, 1H), 2,93 (m, 2H), 2,77 (m, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,61 (m, 1H), 2,35 (m, 2H), 1,87 (d, 1H), 1,54 (d, 1H), 1,32 (d, 1H), 1,20 (m, 1H).

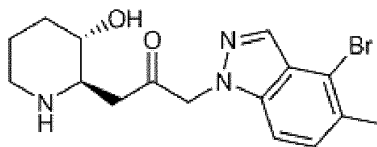
Ejemplo 96: Preparación de 1-(5-cloro-1H-indazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)propan-2-ona



La reacción se llevó a cabo de la misma manera que en la etapa 1-1 y la etapa 1-2 del ejemplo 1, excepto que se usó 5-cloro-1H-indazol en lugar de 1H-benzo[d]imidazol, obteniendo así el compuesto del título (15 mg, rendimiento: 29%).

25  $^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8,08 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 5,55 (s, 2H), 5,40 (s, 1H), 3,03 (m, 5H), 2,66 (m, 3H), 1,88 (m, 1H), 1,73 (d, 1H), 1,53 (m, 1H), 1,34 (m, 1H).

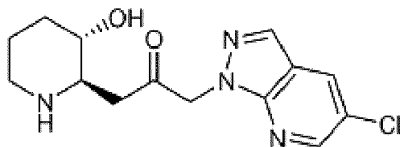
Ejemplo 97: Preparación de 1-(4-bromo-5-metil-1H-indazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)propan-2-ona



30 La reacción se llevó a cabo de la misma manera que en la etapa 1-1 y la etapa 1-2 del ejemplo 1, excepto que se usó 4-bromo-5-metil-1H-indazol en lugar de 1H-benzo[d]imidazol, por lo tanto obteniendo el compuesto del título (28 mg, rendimiento: 61%).

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7,94 (s, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 5,44 (d, 2H), 4,74 (d, 1H), 2,95-2,93 (m, 1H), 2,87 (dd, 1H), 2,84 (d, 1H), 2,53 (d, 1H), 2,39-2,28 (m, 1H), 1,96 (s, 1H), 1,85 (d, 1H), 1,53 (d, 1H), 1,33-1,28 (m, 1H), 1,19 (t, 1H).

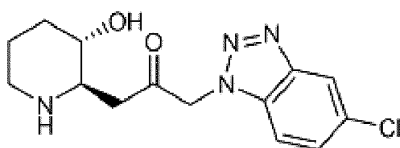
Ejemplo 98: Preparación de 1-(5-cloro-1H-pirazolo [3,4-b]piridin-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)propan-2-ona



La reacción se llevó a cabo de la misma manera que en la etapa 1-1 y la etapa 1-2 del ejemplo 1, excepto que se usó 5-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina en lugar de 1H-benzo[d]imidazol, obteniendo así el compuesto del título (10 mg, rendimiento: 17%).

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,55 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 3,12 (m, 1H), 2,95 (dd, 1H), 2,83 (d, 1H), 2,68 (m, 3H), 1,87 (m, 1H), 1,38 (d, 1H), 1,36 (m, 1H), 1,23 (m, 1H).

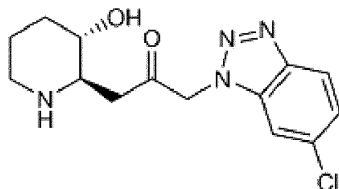
Ejemplo 99: Preparación de 1-(5-cloro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)propan-2-ona



La reacción se llevó a cabo de la misma manera que en la etapa 1-1 del ejemplo 1, excepto que se usó 5-cloro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol en lugar de 1H-benzo[d]imidazol, y luego separados por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo = 1:1), obteniendo así un intermedio. Posteriormente, la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en la etapa 1-2 del ejemplo 1, obteniendo así el compuesto del título (12 mg, rendimiento: 64%).

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,06 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 5,80 (d, 2H), 4,90 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,37 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 1,35 (m, 1H), 1,22 (m, 1H).

Ejemplo 100: Preparación de 1-(6-cloro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxi piperidin-2-il)propan-2-ona



La reacción se llevó a cabo de la misma manera que en la etapa 1-1 del ejemplo 1, excepto que se usó 5-cloro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol en lugar de 1H-benzo[d]imidazol, y luego se separó por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo = 1:1), obteniendo así un intermedio. Posteriormente, la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en la etapa 1-2 del ejemplo 1, obteniendo así el compuesto del título (10 mg, rendimiento: 69%).

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,15 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 5,84 (s, 2H), 4,85 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,37 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,50 (m, 1H), 1,31 (m, 1H), 1,17 (m, 1H).

Ejemplo experimental 1: Experimento de inhibición de la actividad enzimática de PRS *in vitro*

Con el fin de confirmar las actividades biológicas de los compuestos preparados en los ejemplos, se calcularon el % de inhibición o los valores de CI<sub>50</sub> de las actividades de la enzima PRS (enzima fosforibosilpirofosfato sintetasa).

Específicamente, se subclonó la porción correspondiente a PRS en el ADNc 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 (KPO<sub>4</sub> 20 mM (pH 7,4), MgAc 6 mM, ATP 5 mM, ARNt 400 mg/ml, DTT 0,5 mM, 20 mCi[<sup>3</sup>H]prolina (1 mCi/ml)) y se dejó reaccionar a 37°C durante de 5 a 10 minutos. La reacción se terminó con papel 3M que se secó previamente mediante la adición de TCA al 5%. La radiactividad se midió usando un contador de centelleo líquido.

Los valores de CI<sub>50</sub> de los compuestos respectivos se calcularon y analizaron usando Microsoft Excel o Sigma Plot 8.0. Los resultados se muestran en la tabla 1 a continuación. En la tabla 1, los resultados se dividen en A, B y C según el intervalo de CI<sub>50</sub>. El caso donde la CI<sub>50</sub> derivada es de 100nM o menos está representado por "A", el caso donde la CI<sub>50</sub> es de 100 a 500 nm está representado por "B", y el caso donde la CI<sub>50</sub> es de 500 nM o superior está representado por "C".

[Tabla 1]

Ejemplo n.º	Cl <sub>50</sub> de PRS	Ejemplo n.º	Cl <sub>50</sub> de PRS	Ejemplo n.º	Cl <sub>50</sub> de PRS	Ejemplo n.º	Cl <sub>50</sub> de PRS
1	C	26	A	51	C	76	C
2	A	27	A	52	C	77	C
3	A	28	A	53	C	78	A
4	A	29	C	54	C	79	B
5	A	30	C	55	C	80	C
6	B	31	C	56	A	81	C
7	A	32	B	57	B	82	C
8	A	33	A	58	A	83	C
9	A	34	B	59	A	84	C
10	B	35	A	60	C	85	C
11	B	36	A	61	C	86	C
12	A	37	A	62	C	87	A
13	A	38	B	63	C	88	B
14	A	39	A	64	C	89	A
15	A	40	A	65	C	90	C
16	A	41	A	66	C	91	B
17	A	42	A	67	C	92	C
18	A	43	C	68	B	93	B
19	A	44	C	69	C	94	C
20	A	45	B	70	B	95	C
21	B	46	A	71	A	96	C
22	A	47	C	72	C	97	B
23	A	48	C	73	C	98	C
24	A	49	C	74	C	99	B
25	A	50	C	75	C	100	C

Ejemplo experimental 2: experimento de inhibición del crecimiento de células cancerosas

5 Se cultivaron células NCI-H460, líneas celulares de cáncer de pulmón, en CO<sub>2</sub> al 5%, incubador a 37°C utilizando un  
matraz de 75 cm<sup>2</sup> cultivo tisular. Se usaron placas de 96 pocillos para la evaluación. Estos se prepararon aplicando  
de manera diferente 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 contenía 5% de FBS se dispensó en 200 µl/pocillo y se usó. El medio se cultivó  
durante 24 horas. Después de confirmar el estado celular y la forma de dispensación de una placa de 96 pocillos bajo  
un microscopio, se usaron para experimentos posteriores. Los compuestos se evaluaron a concentraciones de 100,  
30, 10, 3, 1, 0,3, 0,03, 0,01 µM. Después de retirar el medio existente, los compuestos con diversas concentraciones  
10 se trataron en una cantidad de 200 µl/pocillo. Las placas tratadas con compuestos se cultivaron adicionalmente  
durante 48 horas, y se midieron las viabilidades celulares mediante el ensayo MTT para calcular los valores de Cl<sub>50</sub>.

15 El % de inhibición y los valores de Cl<sub>50</sub> de los compuestos respectivos se calcularon y analizaron usando Sigma  
Plot 8.0. Los resultados están representados por A, B y C en la tabla 2 a continuación. El caso donde la Cl<sub>50</sub> derivada  
es de 5 µM o menos está representado por "A", el caso donde la Cl<sub>50</sub> es de 5 a 30 µM está representado por "B", y el  
caso donde la Cl<sub>50</sub> es de 30 µM o superior está representado por "C".

[Tabla 2]

Ejemplo n.º	CI <sub>50</sub> de NCI-H460	Ejemplo n.º	CI <sub>50</sub> de NCI-H460	Ejemplo n.º	CI <sub>50</sub> de NCI-H460	Ejemplo n.º	CI <sub>50</sub> de NCI-H460
1	C	19	B	40	A	80	C
2	B	20	A	42	A	81	C
3	B	21	B	46	C	82	C
4	B	22	A	48	C	83	C
5	B	23	B	50	C	84	C
6	C	24	B	51	C	87	A
7	B	25	A	52	C	88	C
8	B	26	A	56	C	89	C
9	C	27	B	57	B	90	C
10	B	28	C	58	B	92	C
11	B	30	C	59	B	93	C
12	A	32	C	60	C	94	C
13	A	33	B	61	C	95	C
14	A	35	B	62	C	99	C
15	A	36	B	69	C	100	C
16	B	37	A	70	B		
17	B	38	C	71	B		
18	B	39	A	78	C		

## Ejemplo experimental 3: Efecto terapéutico frente a la fibrosis cardíaca en un modelo de ratón

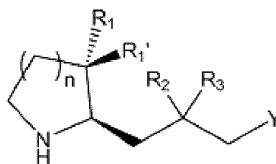
Modelo de fibrosis cardíaca utilizado método de constricción de aorta transversal (TAC). La arteria innominada derecha y la arteria carótida izquierda de ratones C57BL/6 (n = 8 ~ 10) fueron sometidas a una ligadura parcial, induciendo así la hipertrofia ventricular izquierda y la fibrosis debido a la sobrecarga de presión. Todos los medicamentos se administraron por vía oral a 10 mg/kg uno al día durante dos semanas tras la inducción de TAC. Se midió el número de fibras musculares cardíacas líticas y necróticas locales por número de unidades de miofibras del ventrículo izquierdo del ratón después de la tinción H&E con técnicas de análisis de formación de imágenes histopatológicas en el momento final del experimento, valorando así el grado de daño al músculo cardíaco (figura 1). Los porcentajes de fibras de colágeno por unidad de área de ratón se midieron después de la tinción con rojo de Sirius, valorando así el grado de fibrosis localizada perivascular (figuras 2 y 3). Además, se extrajo ARNm del tejido cardíaco en el momento final del experimento, y se midió el nivel de expresión de ARNm del factor de crecimiento transformante de ratón beta1 (TGF-β1), un factor fibroso (figura 4).



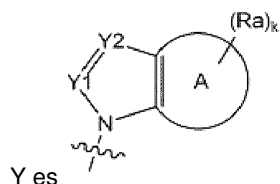
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la siguiente fórmula química 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

[Fórmula química 1]



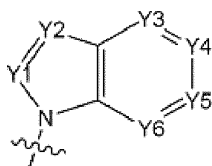
- 5 en la fórmula química 1,  
 n es 1 o 2,  
 R<sub>1</sub> es hidrógeno o hidroxilo,  
 R<sub>1</sub>' es hidrógeno,  
 10 R<sub>2</sub> es hidroxilo, halógeno, amino, alquilamino C<sub>1-4</sub>, di(alquilo C<sub>1-4</sub>)amino o alcoxilo C<sub>1-4</sub>; R<sub>3</sub> es hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, o haloalquilo C<sub>1-4</sub>; o R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> juntos forman un oxo (=O), hidroxiiimino (=N-OH) o alcoxiiimino C<sub>1-4</sub> (=N-O-(alquilo C<sub>1-4</sub>));



Y es

- 15 Y<sub>1</sub> es N, CH o CR<sub>4</sub>,  
 en donde R<sub>4</sub> es alquilo C<sub>1-4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con alcoxilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, o -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, en donde m es un número entero de 1 a 4, y R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>,  
 Y<sub>2</sub> es N, o CH,  
 A es benceno, heteroarilo que tiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno, o ciclohexeno, como un anillo de seis miembros,  
 20 k es un entero de 0 a 4, y  
 cada uno de Ra es independientemente alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, haloalcoxilo C<sub>1-4</sub>, halógeno, ciano, o carboxilo.

2. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1,  
 en donde R<sub>2</sub> es hidroxilo, flúor, amino, metilamino, dimetilamino o metoxilo; R<sub>3</sub> es hidrógeno, flúor, metilo o trifluorometilo; o R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> juntos forman oxo (=O), hidroxiiimino (=N-OH) o metoxiiimino (=N-OCH<sub>3</sub>).  
 25 3. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1,  
 en donde A es benceno, piridina, pirimidina o ciclohexeno.  
 4. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1,  
 en donde R<sub>4</sub> es metilo, etilo, hidroximetilo, hidroxietilo, 1-hidroxietilo, trifluorometilo, metoximetilo, aminometilo o (dimetilamino)metilo.  
 30 5. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1,  
 en donde



Y es

Y3 es N o C-R<sub>5</sub>;

Y4 es N o C-R<sub>6</sub>;

Y5 es N o C-R<sub>7</sub>;

5 Y6 es N o C-R<sub>8</sub>,

R<sub>5</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub> o halógeno;

R<sub>6</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, haloalcoxilo C<sub>1-4</sub>, halógeno, ciano o carboxilo;

R<sub>7</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, haloalcoxilo C<sub>1-4</sub>, halógeno o ciano; y

R<sub>8</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, haloalcoxilo C<sub>1-4</sub> o halógeno.

10 6. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 5, en donde

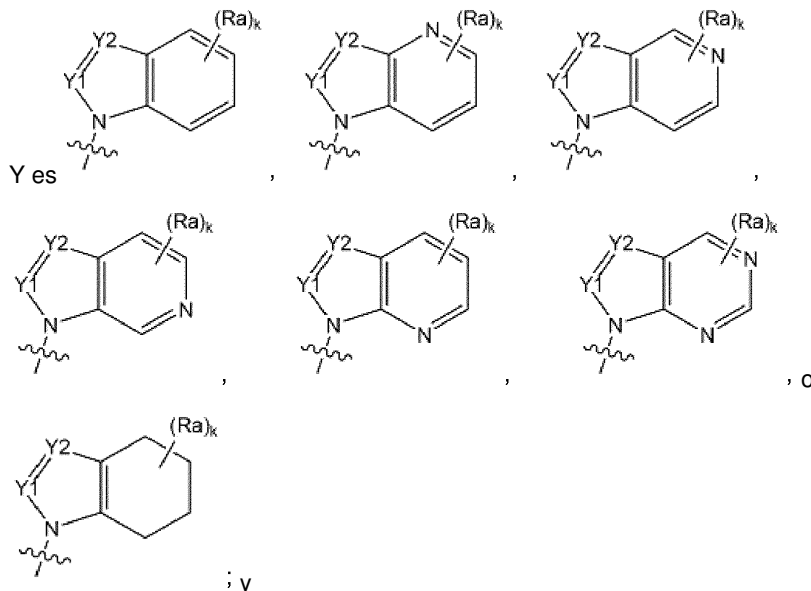
R<sub>5</sub> es hidrógeno, metilo, trifluorometilo, flúor, cloro o bromo;

R<sub>6</sub> es hidrógeno, metilo, trifluorometilo, trifluorometoxilo, flúor, cloro, bromo, ciano o carboxilo;

R<sub>7</sub> es hidrógeno, metilo, trifluorometilo, flúor, cloro o bromo; y

15 R<sub>8</sub> es hidrógeno, metilo, trifluorometilo, trifluorometoxilo, cloro o bromo.

7. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en donde



20 ; y

k es un número entero de 0 a 2.

8. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 7,

en donde cada uno de Ra es independientemente alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, haloalcoxilo C<sub>1-4</sub>, halógeno, ciano o carboxilo.

9. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 8,  
 en donde cada uno de Ra es independientemente metilo, trifluorometilo, trifluorometoxilo, flúor, cloro, bromo,  
 ciano o carboxilo.

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

5 en donde

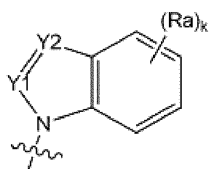
n es un número entero de 1 o 2,

R<sub>1</sub> es hidrógeno o hidroxilo,

R<sub>1</sub>' es hidrógeno,

R<sub>2</sub> es hidroxilo, halógeno, alquilamino C<sub>1-4</sub> o alcoxilo C<sub>1-4</sub>;

10 R<sub>3</sub> es hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> o haloalquilo C<sub>1-4</sub>; o R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> juntos forman un oxo (=O), hidroxiimino (=N-OH) o alcoxiimino C<sub>1-4</sub> (=N-O-(alquilo C<sub>1-4</sub>));



Y es

Y1 es CH o CR<sub>4</sub>,

15 en donde R<sub>4</sub> es alquilo C<sub>1-4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con alcoxilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con amino, o alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con di(alquil C<sub>1-4</sub>)amino,

Y2 es N,

k es un número entero de 0 a 2, y

cada uno de Ra es independientemente alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, haloalcoxilo C<sub>1-4</sub> o halógeno.

11. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1,

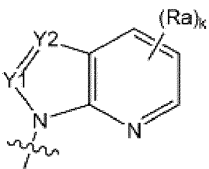
20 en donde

n es 2,

R<sub>1</sub> es hidroxilo

R<sub>1</sub>' es hidrógeno,

R<sub>2</sub> es hidroxilo; R<sub>3</sub> es hidrógeno; o R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> juntos forman un oxo (=O);



25 Y es

Y1 es CH,

Y2 es N,

k es un número entero de 0 a 2,

cada uno de Ra es independientemente alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, halógeno o ciano.

30 12. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1,

en donde el compuesto representado por la fórmula química 1 es uno cualquiera seleccionado del grupo que consiste en:

## ES 2 795 368 T3

- 1) 1-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-idroxiopiperidin-2-il)propan-2-ona,
- 2) 1-(5-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-idroxiopiperidin-2-il)propan-2-ona,
- 3) 1-(6-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-idroxiopiperidin-2-il)propan-2-ona,
- 4) 1-(5-bromo-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-idroxiopiperidin-2-il)propan-2-ona,
- 5) 1-(6-bromo-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-idroxiopiperidin-2-il)propan-2-ona,
- 6) 1-((2R,3S)-3-idroxiopiperidin-2-il)-3-(5-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)propan-2-ona,
- 7) 1-((2R,3S)-3-idroxiopiperidin-2-il)-3-(6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)propan-2-ona,
- 8) 1-((2R,3S)-3-idroxiopiperidin-2-il)-3-(7-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)propan-2-ona,
- 9) 1-(5,6-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-idroxiopiperidin-2-il)propan-2-ona,
- 10) 1-(5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-idroxiopiperidin-2-il)propan-2-ona,
- 11) 1-(4,5-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-idroxiopiperidin-2-il)propan-2-ona,
- 12) 1-(4,5-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-idroxiopiperidin-2-il)propan-2-ona,
- 13) 1-(5-fluoro-4-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-idroxiopiperidin-2-il)propan-2-ona,
- 14) 1-(5-cloro-4-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-idroxiopiperidin-2-il)propan-2-ona,
- 15) 1-(5-bromo-4-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-idroxiopiperidin-2-il)propan-2-ona,
- 16) 1-(4,5-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-idroxiopiperidin-2-il)propan-2-ona,
- 17) 1-(5-fluoro-4-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-idroxiopiperidin-2-il)propan-2-ona,
- 18) 1-(5-bromo-4-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-idroxiopiperidin-2-il)propan-2-ona,
- 19) 1-(4-bromo-5-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-idroxiopiperidin-2-il)propan-2-ona,
- 20) 1-(5-bromo-4-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-idroxiopiperidin-2-il)propan-2-ona,
- 21) 1-(4-cloro-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-idroxiopiperidin-2-il)propan-2-ona,
- 22) 1-(5-bromo-4-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-idroxiopiperidin-2-il)propan-2-ona,
- 23) 1-(6-bromo-4-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-idroxiopiperidin-2-il)propan-2-ona,
- 24) 1-(6-cloro-4-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-idroxiopiperidin-2-il)propan-2-ona,
- 25) 1-(5,6-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-idroxiopiperidin-2-il)propan-2-ona,
- 26) 1-(6-bromo-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-idroxiopiperidin-2-il)propan-2-ona,
- 27) 1-(5,6-dibromo-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-idroxiopiperidin-2-il)propan-2-ona,
- 28) 1-(6-cloro-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-idroxiopiperidin-2-il)propan-2-ona,
- 29) 1-(5-bromo-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-3-((2R,3S)-3-idroxiopiperidin-2-il)propan-2-ona,
- 30) 1-((2R,3S)-3-idroxiopiperidin-2-il)-3-(5-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)propan-2-ona,
- 31) 1-(6-bromo-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-3-((2R,3S)-3-idroxiopiperidin-2-il)propan-2-ona,
- 32) 1-(6-cloro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)-3-((2R,3S)-3-idroxiopiperidin-2-il)propan-2-ona,
- 33) 1-(7-bromo-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)-3-((2R,3S)-3-idroxiopiperidin-2-il)propan-2-ona,
- 34) 1-((2R,3S)-3-idroxiopiperidin-2-il)-3-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)propan-2-ona,
- 35) 1-(5-bromo-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-3-((2R,3S)-3-idroxiopiperidin-2-il)propan-2-ona,
- 36) 1-((2R,3S)-3-idroxiopiperidin-2-il)-3-(5-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)propan-2-ona,
- 37) 1-(6-bromo-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-3-((2R,3S)-3-idroxiopiperidin-2-il)propan-2-ona,

- 38) 3-(3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)-2-oxopropil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carbonitrilo,
- 39) 1-(6-cloro-7-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona,
- 40) 1-(6-bromo-7-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona,
- 41) 1-(5,7-dicloro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona,
- 5 42) 1-(6-bromo-7-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona,
- 43) sal clorhidrato del ácido 3-(3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)-2-oxopropil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-carboxílico,
- 44) sal clorhidrato de 1-(6-cloro-9H-purin-9-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona,
- 45) 1-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)-3-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)propan-2-ona,
- 46) 1-(5,6-dicloro-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona,
- 10 47) 1-(4,5-difluoro-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona,
- 48) 1-(5,6-dicloro-2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona,
- 49) 1-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)-3-(2-metil-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)propan-2-ona,
- 50) 1-(5,6-dicloro-2-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona,
- 51) 1-(5,6-dicloro-2-((dimetilamino)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona,
- 15 52) 1-(2-(aminometil)-5,6-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona,
- 53) 1-(6-fluoro-2-(2-hidroxietil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona,
- 54) 1-(2-((R)-1-hidroxietil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona,
- 55) 1-(2-((S)-1-hidroxietil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona,
- 56) 1-(2-(hidroximetil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona,
- 20 57) 1-(5-bromo-2-(hidroximetil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona,
- 58) 1-(6-bromo-2-(hidroximetil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona,
- 59) 1-(2-(hidroximetil)-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona,
- 60) 1-(2-(hidroximetil)-5-(trifluorometoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona,
- 61) 1-(2-(hidroximetil)-7-(trifluorometoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona,
- 25 62) 1-(2-(hidroximetil)-4,5-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona,
- 63) 1-(5,6-dicloro-2-(metoximetil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona,
- 64) oxima de 1-(5,6-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona,
- 65) oxima de 1-(5,6-dicloro-2-(hidroximetil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona,
- 66) oxima de 1-(6-bromo-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona,
- 30 67) O-metil oxima de 1-(5,6-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona,
- 68) 1-(2-(hidroximetil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxipiperidin-2-il)propan-2-ona,
- 69) (2R,3S)-2-(3-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-hidroxiopropil)piperidin-3-ol,
- 70) (2R,3S)-2-(3-(5,6-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-hidroxiopropil)piperidin-3-ol,
- 71) (2R,3S)-2-(3-(5-bromo-4-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-hidroxiopropil)piperidin-3-ol,
- 35 72) (2R,3S)-2-(3-(5-bromo-4-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-hidroxiopropil)piperidin-3-ol,
- 73) (2R,3S)-2-(3-(4-bromo-5-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-hidroxiopropil)piperidin-3-ol,
- 74) (2R,3S)-2-(3-(5-bromo-4-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-hidroxiopropil)piperidin-3-ol,

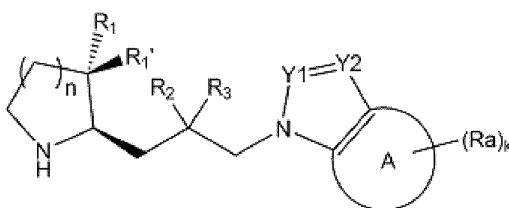
- 75) (2R,3S)-2-(3-(4,5-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-hidroxiopropil)piperidin-3-ol,  
 76) (2R,3S)-2-(3-(5-cloro-4-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-hidroxiopropil)piperidin-3-ol,  
 77) (2R,3S)-2-(3-(6-cloro-7-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-2-hidroxiopropil)piperidin-3-ol,  
 78) (2R,3S)-2-(3-(6-bromo-7-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-2-hidroxiopropil)piperidin-3-ol,  
 5 79) (2R,3S)-2-(3-(6-bromo-7-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-2-hidroxiopropil)piperidin-3-ol,  
 80) (2R,3S)-2-(3-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-hidroxi-2-metilpropil)piperidin-3-ol,  
 81) (2R,3S)-2-(3-(5,6-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-fluoropropil)piperidin-3-ol,  
 82) (2R,3S)-2-(3-(5,6-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2,2-difluoropropil)piperidin-3-ol,  
 83) (2R,3S)-2-(3-(5,6-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-metoxipropil)piperidin-3-ol,  
 10 84) (2R,3S)-2-(3-(5,6-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-hidroxi-2-metilpropil)piperidin-3-ol,  
 85) (2R,3S)-2-(2-((5-bromo-4-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil)piperidin-3-ol,  
 86) (2R,3S)-2-(3-(5,6-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-(metilamino)propil)piperidin-3-ol,  
 87) 1-(5,6-dicloro-2-(hidroximetil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxiopiperidin-2-il)propan-2-ona,  
 88) (2R,3S)-2-(3-(5,6-dicloro-2-(hidroximetil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-hidroxiopropil)piperidin-3-ol,  
 15 89) (2R,3S)-2-(3-(5-bromo-4-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-hidroxiopropil)piperidin-3-ol,  
 90) (S)-1-(5,6-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-(pirrolidin-2-il)propan-2-ona,  
 91) 1-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxiopiperidin-2-il)propan-2-ona,  
 92) 1-(6-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxiopiperidin-2-il)propan-2-ona,  
 93) 1-(7-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxiopiperidin-2-il)propan-2-ona,  
 20 94) 1-(6-bromo-1H-pirrol[3,2-b]piridin-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxiopiperidin-2-il)propan-2-ona,  
 95) 1-3-((2R,3S)-3-hidroxiopiperidin-2-il)-2-oxopropil)-4-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo,  
 96) 1-(5-cloro-1H-indazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxiopiperidin-2-il)propan-2-ona,  
 97) 1-(4-bromo-5-metil-1H-indazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxiopiperidin-2-il)propan-2-ona,  
 98) 1-(5-cloro-1H-pirazolo [3,4-b]piridin-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxiopiperidin-2-il)propan-2-ona,  
 25 99) 1-(5-cloro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxiopiperidin-2-il)propan-2-ona, y  
 100) 1-(6-cloro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-3-((2R,3S)-3-hidroxiopiperidin-2-il)propan-2-ona.

13. Un método para preparar un compuesto representado por la siguiente fórmula química 1 de la reivindicación 1, que comprende las etapas de:

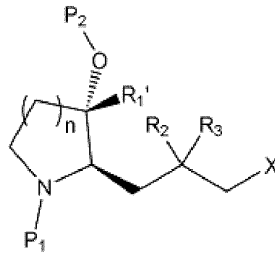
30 1) hacer reaccionar un compuesto representado por la siguiente fórmula química 1-1 con un compuesto representado por la siguiente fórmula química 1-2 para preparar un compuesto representado por la siguiente fórmula química 1-3; y

2) someter un compuesto representado por la siguiente fórmula química 1-3 a una reacción de desprotección para preparar un compuesto representado por la siguiente fórmula química 1:

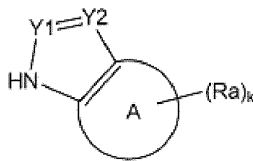
[Fórmula química 1]



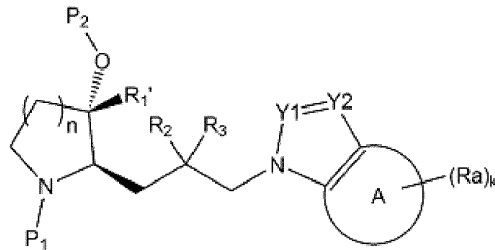
[Fórmula química 1-1]



[Fórmula química 1-2]



[Fórmula química 1-3]



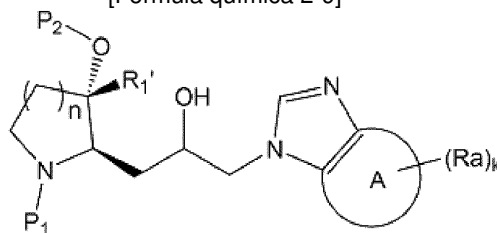
en las fórmulas químicas 1, 1-1, 1-2 y 1-3,

n, R<sub>1</sub>, R<sub>1</sub>', R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, A, k y Ra son tal como se definen en la reivindicación 1,

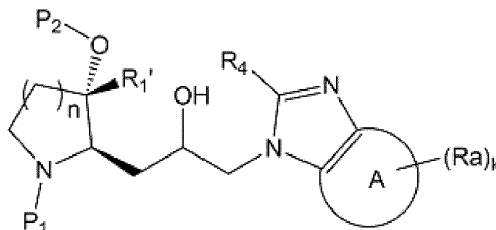
X es halógeno,

- 10 P<sub>1</sub> es cualquier grupo protector seleccionado del grupo que consiste en carbobenciloxilo, para-metoxibencilcarbonilo, terc-butiloxicarbonilo, 9-fluorenilmetiloxicarbonilo, acetilo, benzoilo, bencilo y para-metoxibencilo,
- P<sub>2</sub> es cualquier grupo protector seleccionado del grupo que consiste en acetilo, benzoilo, bencilo, beta-metoxietoxi metil éter, metoximetil éter, para-metoxibencil éter, metiltiometil éter, pivaloilo, tetrahidropiranoilo, tritilo, terc-butildimetilsililo, triisopropilsilil éter y etoxietil éter,
- 15 siempre que cuando R<sub>1</sub> es hidrógeno, se sustituye hidrógeno en lugar de O-P<sub>2</sub> en las fórmulas químicas 1-1 y 1-3.
14. Una composición farmacéutica para su uso en la prevención o el tratamiento del cáncer, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes o fibrosis, que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
15. Un compuesto representado por la fórmula química 2-9 o un compuesto representado por la fórmula química 2-13:

[Fórmula química 2-9]



[Fórmula química 2-13]



en las fórmulas químicas 2-9 y 2-13,

P<sub>1</sub> y P<sub>2</sub> son cada uno independientemente un grupo protector,

5 n es 1 o 2,

R<sub>1</sub>' es hidrógeno,

R<sub>4</sub> es alquilo C<sub>1-4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con alcoxilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, o -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, en donde m es un número entero de 1 a 4, R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>,

A es benceno, heteroarilo que tiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno, o ciclohexeno, como un anillo de seis miembros,

10 k es un número entero de 0 a 4,

cada uno de Ra es independientemente alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, haloalcoxilo C<sub>1-4</sub>, halógeno, ciano o carboxilo.

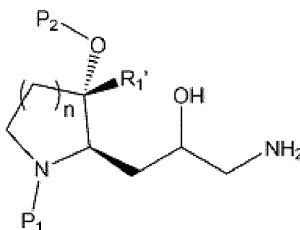
16. Un método para preparar un compuesto representado por la siguiente fórmula química 2-9 de la reivindicación 15, que comprende las etapas de:

15 1) hacer reaccionar un compuesto representado por la siguiente fórmula química 2-5 con un compuesto representado por la siguiente fórmula química 2-6 en presencia de una base para preparar un compuesto representado por la siguiente fórmula química 2-7;

2) hacer reaccionar el compuesto representado por la fórmula química 2-7 en presencia de hidrógeno y metal para preparar un compuesto representado por la siguiente fórmula química 2-8; y

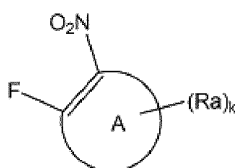
20 3) hacer reaccionar un compuesto representado por la siguiente fórmula química 2-8 i) en presencia de ortoformiato de trimetilo u ortoformiato de trietilo, y ácido para-toluensulfónico o para-toluensulfonato de piridinio, o ii) en presencia de ácido fórmico, para preparar un compuesto representado por la siguiente fórmula química 2-9:

[Fórmula química 2-5]



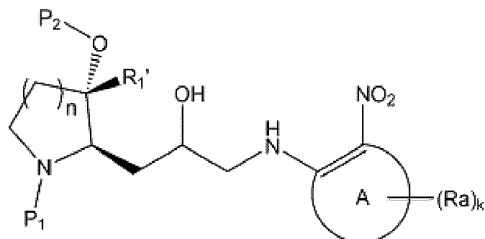
25

[Fórmula química 2-6]

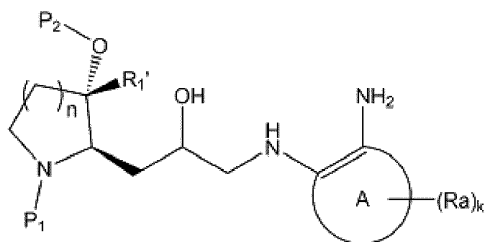




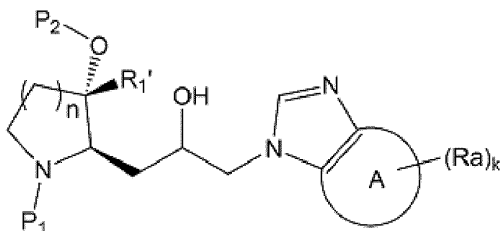
[Fórmula química 2-7]



[Fórmula química 2-8]



[Fórmula química 2-9]



5

en las fórmulas químicas 2-5 a 2-9,

P<sub>1</sub>, P<sub>2</sub>, n, R<sub>1</sub>' , A, k y Ra son tal como se definen en la reivindicación 15.

10

17. Un método para preparar un compuesto representado por la siguiente fórmula química 2-13 de la reivindicación 15, que comprende las etapas de:

15

1) hacer reaccionar un compuesto representado por la siguiente fórmula química 2-5 con un compuesto representado por la siguiente fórmula química 2-6 en presencia de una base para preparar un compuesto representado por la siguiente fórmula química 2-7;

20

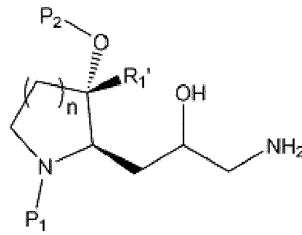
2) hacer reaccionar el compuesto representado por la siguiente fórmula química 2-7 en presencia de hidrógeno y metal para preparar un compuesto representado por la siguiente fórmula química 2-8;

3) hacer reaccionar el compuesto representado por la fórmula química 2-8 y ácido carboxílico sustituido con R<sub>4</sub> (R<sub>4</sub>-COOH) en presencia de un reactivo de acoplamiento de amida de clorhidrato de bis-(2-oxo-3-oxazolidinil)fosforilo, clorhidrato de 1-etil-(3-(3-dimetilamino)propil)-carbodiimida, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(pirrolidin)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, diisopropiletilamina, piridina, dimetilanilina, dimetilaminopiridina o hidróxido de sodio para preparar un compuesto representado por la fórmula química 2-12; y

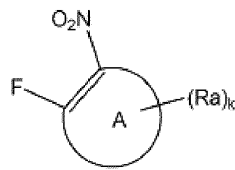
25

4) hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula química 2-12 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 por la fórmula química 2-13;

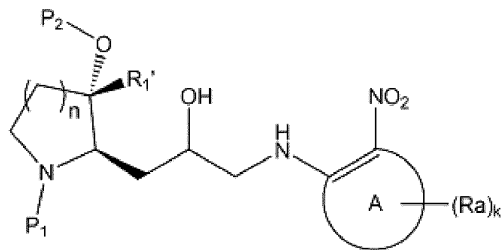
[Fórmula química 2-5]



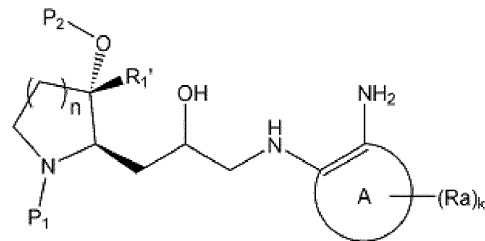
[Fórmula química 2-6]



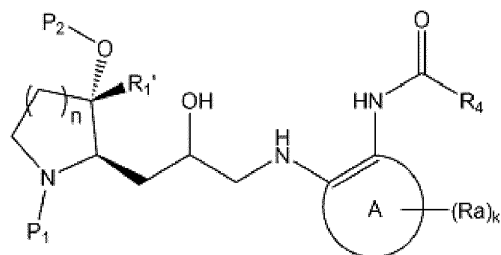
[Fórmula química 2-7]



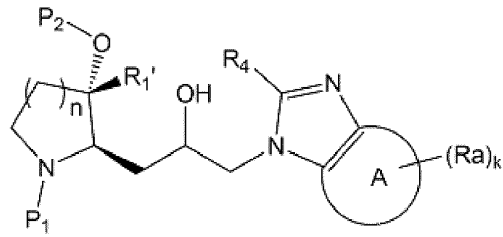
[Fórmula química 2-8]



[Fórmula química 2-12]



[Fórmula química 2-13]



en las fórmulas químicas 2-5 a 2-8, 2-12 y 2-13,

P<sub>1</sub>, P<sub>2</sub>, n, R<sub>1</sub>', R<sub>4</sub>, A, k y Ra son tal como se definen en la reivindicación 15.