Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 15-149388- -00000-0000
Fecha: 2015-06-30 16:28:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 270 - 266

SOLICI
PATENTE DE I

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 12-121222- -00011-0000
Fecha: 2015-06-30 16:28:23 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 270 - 266

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO DERIVADO DE IMIDAZOL SUSTITUIDO CON CICLOALQUILO

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED

DOMICILIO TOKYO, JAPON

74. APODERADO LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 DE Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C., _____

(FORMA P-10)

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 12-121222- -00011-0000
Fecha: 2015-06-30 16:28:23 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 851 DIVISIONAL Folios: 270 - 266

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO5
No. 15-149388- -00000-0000
Fecha: 2015-06-30 16:28:24 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 270 - 266

DIRECCIÓN DE NUEVA
CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FU

1. Identificación del Tramite

☐ **Conversión** ☒ **División** ☐ **Fusión**

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Registro de Diseño Industrial

☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural ☐ Persona Jurídica ☒

DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☐

Documento de identificación: ☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número_____

Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
Japón	3-5-1, Nihonbashi Honcho, Chuo-ku, Tokyo 1038426, Japón	Tokyo
Dirección electrónica	**No. Fax**	**Número telefónico**
clientes@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11

☐ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

Apellidos y Nombre	Documento de identificación	Tarjeta profesional
De Páez Luz Clemencia	C.C. 35.456.344	T.P.A. 23.555

Dirección y domicilio		Ciudad
Carrera 4ª No. 72 –35		Bogotá
Dirección electrónica	**No. Fax**	**Número telefónico**
cavelier@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11
En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general		

2

4. Datos del trámite

CONVERSION	DIVISION	FUSION
Expediente_____ De: _____ A: _____	Expediente : **12.121.222** De: _____ A: _____	Expediente_____ De: _____ A: _____

5. Comprobante de pago No. 15-0073028 Fecha: 2015/06/30

6. Anexos

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación solicitud por $478.000.
- [ ] Comprobante de pago por reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por
- [x] Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación
- [x] Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud
- [ ] Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

7. Firma	
Nombre y apellidos **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**	Firma Luz Clemencia de Paez
C.C. 35.456.344 DE Usaquén	Tarjeta Profesional 23.555

JBN\SDC\ID-AF281168\WPC15869

NOTA: Esta es una solicitud de división de la materia contenida originalmente en la solicitud de patente No. **12.121.222**. La solicitud de división de la materia se hace como consecuencia de la decisión proferida por ese Despacho por medio de la resolución No. 2755 notificada por fijación en lista del 30 de enero de 2015. Por lo tanto pido que esta solicitud de división de materia sea tratada con el beneficio de presentación de la solicitud original, esto es 18 de julio de 2012 y la prioridad que allí se reivindica el 18 de marzo de 2010.

Nota: La copia básica original se encuentra en el expediente No. **12.121.222**

DERIVADO DE IMIDAZOL SUSTITUIDO CON CICLOALQUILO

CAMPO TÉCNICO

La presente invención se refiere a un derivado de imidazol sustituido con cicloalquilo novedoso que tiene excelente actividad inhibidora de TAFIa.

TÉCNICA ANTECEDENTE

Cuando trastornos en los vasos sanguíneos ocurren *in vivo*, las plaquetas y/o las cascadas de coagulación son activadas, previniendo la fuga de sangre para formar trombos, que a su vez suprimen la hemorragia. La trombina formada por la activación de la cascada de coagulación separa el fibrinógeno para formar fibrina insoluble. La fibrina está presente en la forma de una red en trombos, y funciona para reforzar los trombos. Esta reacción se denomina coagulación. La fibrina formada es degradada entonces a través de reacción *in vivo*. Esta reacción es la fibrinólisis. Bajo condiciones normales, la coagulación y la fibrinólisis están balanceadas, y cantidades anormales de trombos no se acumulan en los vasos sanguíneos. Sin embargo, una vez que el balance se interrumpe para acelerar la coagulación, puede entrar en un estado que es probable que un trombo sea formado en los vasos sanguíneos, llevando a varias enfermedades atribuidas a la trombosis. La formación del trombo es causada por tres factores (tríada de Virchow: cambio en las propiedades de las

paredes vasculares, cambio en los componentes sanguíneos y cambio en el flujo sanguíneo). Las enfermedades atribuidas a la formación del trombo, son una de las causas más generales de muerte entre las naciones avanzadas.

TAFI (inhibidor de la fibrinólisis activable por la trombina) es una carboxipeptidasa que se produce en el hígado y se secreta en la sangre. Esta enzima es activada a través del desdoblamiento de 92 residuos de aminoácido N-terminales por complejos de trombina o trombina/trombomodulina. TAFI se denomina también procarboxipeptidasa U, procarboxipeptidasa R o procarboxipeptidasa B del plasma.

EL TAFI activado se denomina TAFIa. TAFIa inhibe la fibrinólisis removiendo el residuo de Lys o Arg C-terminal de la fibrina o los productos de degradación de la fibrina (FDPs), los cuales son componentes principales de los trombos. Dos enzimas, tPA (activador de plasminógeno tipo tisular) y plasminógeno, los cuales inducen y promueven la fibrinólisis, se unen al residuo de Lys de la fibrina o los FDPs por medio de sus sitios de unión a Lys. Sobre la superficie de la molécula de fibrina, el tPA activa posteriormente al plasminógeno y lo convierte en plasmina para iniciar la fibrinólisis. La plasmina separa la fibrina, y un residuo de Lys o Arg aparece en los extremos C-terminales de los FDPs formados. La continuación de la fibrinólisis permite que el plasminógeno y el tPA se unan nuevamente a los residuos de Lys de los FDPs para formar más plasmina. Esto promueve eficientemente la fibrinólisis (mecanismo de realimentación positivo de la fibrinólisis).

TAFIa inhibe la activación del plasminógeno del tPA en la molécula de fibrina, removiendo los residuos de Lys C-terminales de los FDPs. Como resultado, no ocurre fibrinólisis eficiente. TAFIa suprime el mecanismo de realimentación positivo de la fibrinólisis. Estos hallazgos se describen en detalle en una revisión sobre TAFI y sus inhibidores (literatura no de patente 1).

Como se describió anteriormente, el balance fino entre la coagulación y la fibrinólisis se logra *in vivo*. Cuando la coagulación es acelerada por enfermedades o similares, es probable que se formen trombos, desarrollando varias enfermedades. Dichas enfermedades incluyen infarto al miocardio, angina de pecho, síndrome coronario agudo, infarto cerebral, trombosis de venas profundas, embolia pulmonar, oclusión arterial periférica, sepsis, síndrome de coagulación intravascular diseminada y fibrosis pulmonar.

En el tratamiento previo de la trombosis, con frecuencia se ha elegido como blanco a enzimas en las cascadas de la coagulación. Estas enzimas incluyen al factor de coagulación X activado (Xa), la trombina, y similares. Los inhibidores contra estas enzimas tienen el riesgo de reacción adversa potencial tal como hemorragia. No puede esperarse que la heparina o la heparina de bajo peso molecular, ejerza eficacia como fármaco en la administración oral, y requiere administración en hospitales. La warfarina es administrable oralmente, pero requiere pruebas sanguíneas periódicas en razón de su interacción con otros fármacos, etc. La aspirina es un fármaco oralmente administrable que inhibe la formación

del trombo suprimiendo la activación de las plaquetas, pero tiene reacción adversa tal como gastrorragia. Un propósito para mejorar adicionalmente las terapias actuales, es prevenir que el tiempo de la hemorragia sea prolongado, mientras se mantenga alto efecto terapéutico mediante la administración del fármaco. Se piensa que los inhibidores de TAFIa tienen un pequeño riesgo de hemorragia, debido a que no influyen sobre el proceso de hemostasis que implica a la coagulación y las plaquetas.

En patologías en donde puede surgir que se forme probablemente un trombo debido a reacciones de coagulación aceleradas, los trombos pueden ser removidos más rápidamente, haciendo que la fibrinólisis sea eficiente a través de la inhibición de TAFIa. Puede esperarse que esto ejerza efectos excelentes sobre el tratamiento/prevención de enfermedades atribuidas a los trombos. Se han reportado hasta ahora algunos casos de experimentos en animales que mostraron un efecto antitrombótico inhibiendo a TAFIa.

Existe un reporte de que la administración intravenosa de un polipéptido que inhibe a TAFIa y que consiste de 39 aminoácidos (inhibidor de carboxipeptidasa de papa (PCI)) a ratones, mostró un efecto antitrombótico en modelos de trombos inducidos por cloruro de hierro (literatura no de patente 2).

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

Un compuesto inhibidor de TAFIa de bajo peso molecular mostró, en modelos de tromboembolia en ratas, una reducción en la cantidad de depósitos de trombos en el riñón, con el efecto de que se incrementa un dímero D marcador de fibrinólisis, así como efecto antitrombótico comparable a una dosis reducida de tPA en uso combinado con tPA (literaturas no de patente 4 y 5).

Las literaturas de patente 1 a 5 describen compuestos que exhiben actividad inhibidora de TAFIa.

Lista de citas

Literatura de patente

Literatura de patente 1: Panfleto de la publicación internacional No. WO 2002/014285.

Literatura de patente 2: Panfleto de la publicación internacional No. WO 2003/061652.

Literatura de patente 3: Panfleto de la publicación internacional No. WO 2003/061653.

Literatura de patente 4: Panfleto de la publicación internacional No. WO 2005/105781.

Literatura de patente 5: Panfleto de la publicación internacional No. WO 2003/013526.

Literatura no de patente

Literatura no de patente 1: Willemse JL, Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2009, 7, 1962-71.

Literatura no de patente 2: Wang X. *et al.*, Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2006, 3, 403-410.

Literatura no de patente 3: Bunnage ME., *et al.*, Journal of Medicinal Chemistry, 2007, 50, 6095-6103.

Literatura no de patente 4: Muto, Y., *et al.*, Critical Care Med., 2009, 37, 1744-1749.

Literatura no de patente 5: Suzuki, K., The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2004, 309, 607-615.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

Problema técnico

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

Solución al problema

Los presentes inventores han llevado a cabo varias síntesis y estudios con el propósito de obtener un fármaco terapéutico para infarto al miocardio, angina de pecho, síndrome coronario agudo, infarto cerebral, trombosis de venas profundas, embolia pulmonar, oclusión arterial periférica, sepsis, síndrome de coagulación intravascular diseminada o fibrosis pulmonar, que tenga excelente actividad inhibidora de TAFIa. Como resultado, los presentes inventores

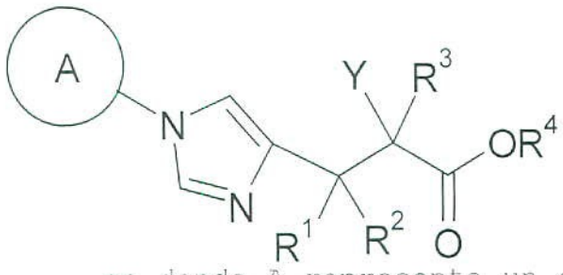
han concluido la presente invención encontrando que un derivado de imidazol sustituido con cicloalquilo que tiene una estructura particular o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, exhibe excelente actividad inhibidora de TAFIa.

La presente invención provee un derivado de imidazol sustituido con cicloalquilo o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, el cual exhibe excelente actividad inhibidora de TAFIa, y un fármaco farmacéutico que contiene al mismo.

Específicamente, la presente invención provee:

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

[Fórmula 1]



(I)

en donde A representa un grupo cicloalquilo de C3 a C12 el cual puede ser sustituido por uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados de un grupo fluoro, un grupo hidroxi, un grupo alquilo de C1 a C6, un grupo alcoxi de C1 a C6, un grupo ariloxi y un grupo heterocicliloxi; R^1, R^2 y R^3 representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo fluoro o un grupo alquilo de C1 a C6; R^4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo de profármaco; y Y representa un grupo: $-CH_2-CHR^5-CH_2-NHR^6$ (en donde R^5 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C1 a C6

o un grupo alcoxi de C1 a C6, y R^6 representa un átomo de hidrógeno o un grupo de profármaco), $-O-CHR^7-CH_2-NHR^8$ (en donde R^7 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C1 a C6 o un grupo alcoxi de C1 a C6, y R^8 representa un átomo de hidrógeno o un grupo de profármaco), o

[Fórmula 2]



(en donde R^9 representa un átomo de hidrógeno o un grupo de profármaco, y * representa la posición para sustitución);

(2) el compuesto de acuerdo con (1) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en donde A es un grupo ciclobutilo, un grupo ciclohexilo, un grupo cicloheptilo, un grupo biciclo[3.1.0]hexilo, un grupo biciclo[2.2.1]heptilo o un grupo adamantilo, cada uno de los cuales puede ser sustituido por uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados de un grupo fluoro, un grupo hidroxi, un grupo alquilo de C1 a C6, un grupo alcoxi de C1 a C6, un grupo ariloxi y un grupo heterocicliloxi;

(3) el compuesto de acuerdo con (1) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en donde A es un grupo ciclobutilo, un grupo ciclohexilo, un grupo cicloheptilo, un grupo biciclo[3.1.0]hexilo, un grupo biciclo[2.2.1]heptilo o un grupo adamantilo, cada uno de los cuales puede ser sustituido por uno a tres grupos idénticos o

diferentes seleccionados de un grupo hidroxi, un grupo metilo y un grupo etilo;

(4) el compuesto de acuerdo con (1) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en donde A es un grupo ciclohexilo el cual puede ser sustituido por uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados de un grupo fluoro, un grupo hidroxi, un grupo alquilo de C1 a C6, un grupo alcoxi de C1 a C6, un grupo ariloxi y un grupo heterocicliloxi;

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

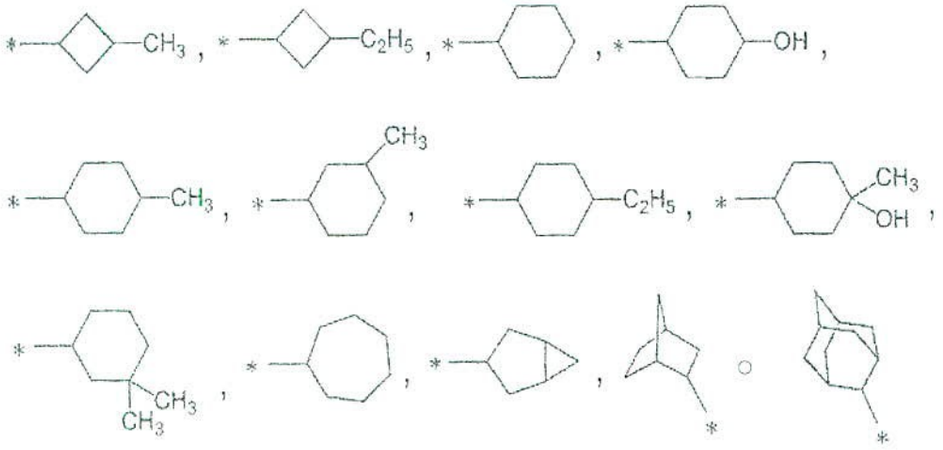
(6) el compuesto de acuerdo con (1) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en donde A es un grupo cicloalquilo de C3 a C12 sustituido por un grupo metilo o un grupo etilo;

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

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

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

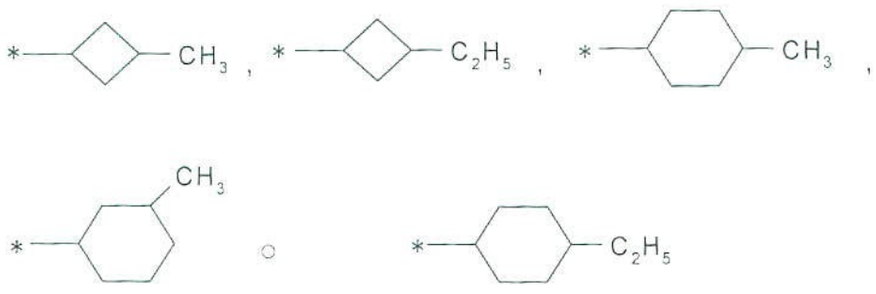
[Fórmula 3]



(en donde * representa la posición para sustitución);

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

[Fórmula 4]



(en donde * representa la posición para sustitución);

(11) el compuesto de acuerdo con (1) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en donde A es el grupo:

[Fórmula 5]



(en donde * representa la posición para sustitución);

(12) el compuesto de acuerdo con (1) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en donde A es el grupo:

[Fórmula 6]



(en donde * representa la posición para sustitución);

(13) el compuesto de acuerdo con cualquiera de (1) a (12) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en donde Y es el grupo: $-CH_2-CHR^5-CH_2-NHR^6$ (en donde R^5 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C1 a C6 o un grupo alcoxi de C1 a C6, y R^6 representa un átomo de hidrógeno o un grupo de profármaco);

(14) el compuesto de acuerdo con (13) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en donde R^5 es un átomo de hidrógeno;

(15) el compuesto de acuerdo con (13) o (14) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en donde R^6 es un átomo de hidrógeno;

(16) el compuesto de acuerdo con (13) o (14) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en donde R^6 es un grupo de profármaco;

(17) el compuesto de acuerdo con (16) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en donde el grupo de profármaco representado por R^6 es un grupo alcanoilo de C1 a C6 el cual puede ser sustituido por uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados de un grupo amino, un grupo halógeno, un grupo hidroxi, un grupo carboxi, un grupo carbamoilo, un grupo alcoxi de C1 a C6, un grupo arilo y un grupo heterociclilo; un grupo alcoxicarbonilo de C1 a C6 el cual puede ser sustituido por uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados de un grupo alquilo de C1 a C6, un grupo alcanoiloxi de C2 a C6, un grupo cicloalquilcarboniloxi de C3 a C6 y un grupo arilo; o un grupo heterociclilalquiloxicarbonilo el cual puede ser sustituido por uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados de un grupo oxo y un grupo alquilo de C1 a C6;

(18) el compuesto de acuerdo con (16) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en donde el grupo de profármaco representado por R^6 es un grupo fenilalanilo, un grupo L-norleucilo, un grupo [(5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi]carbonilo, un grupo [1-(isobutiriloxi)etoxi]carbonilo, un grupo [1-(2,2-dimetilpropanoiloxi)etoxi]carbonilo, un grupo ({1-

[(ciclohexilcarbonil)oxi]etoxi}carbonilo) o un grupo (1-acetoxietoxi)carbonilo;

(19) el compuesto de acuerdo con cualquiera de (1) a (12) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en donde Y es el grupo: $-O-CHR^7-CH_2-NHR^8$ (en donde R^7 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C1 a C6 o un grupo alcoxi de C1 a C6, y R^8 representa un átomo de hidrógeno o un grupo de profármaco);

(20) el compuesto de acuerdo con (19) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en donde R^7 es un átomo de hidrógeno;

(21) el compuesto de acuerdo con (19) o (20) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en donde R^8 es un átomo de hidrógeno;

(22) el compuesto de acuerdo con (19) o (20) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en donde R^8 es un grupo de profármaco;

(23) el compuesto de acuerdo con (22) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en donde el grupo de profármaco representado por R^8 es un grupo alcanoilo de C1 a C6 el cual puede ser sustituido por uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados de un grupo amino, un grupo halógeno, un grupo hidroxi, un grupo carboxi, un grupo carbamoilo, un grupo alcoxi de C1 a C6, un grupo arilo y un grupo heterociclilo; un grupo alcoxicarbonilo de C1 a C6 el cual puede ser sustituido por uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados de un grupo alquilo de C1 a C6, un grupo alcanoiloxi de C2 a C6, un grupo cicloalquilcarboniloxi

de C3 a C6 y un grupo arilo; o un grupo heterociclilalquiloxicarbonilo el cual puede ser sustituido por uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados de un grupo oxo y un grupo alquilo de C1 a C6;

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

[Fórmula 7]



(en donde R^9 representa un átomo de hidrógeno o un grupo de profármaco, y * representa la posición para sustitución);

(25) el compuesto de acuerdo con cualquiera de (1) a (12) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en donde Y es el grupo:

[Fórmula 8]



(en donde * representa la posición para sustitución);

(26) el compuesto de acuerdo con cualquiera de (1) a (12) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en donde Y es el grupo:

[Fórmula 9]



(en donde * representa la posición para sustitución);

(27) el compuesto de acuerdo con cualquiera de (1) a (26) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en donde R^1, R^2 y R^3 son un átomo de hidrógeno;

(28) el compuesto de acuerdo con cualquiera de (1) a (27) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en donde R^4 es un átomo de hidrógeno;

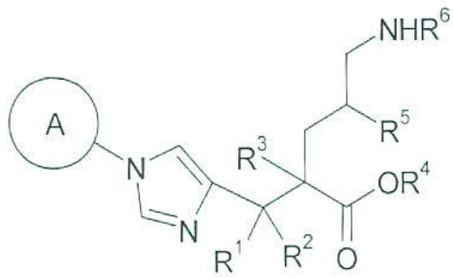
(29) el compuesto de acuerdo con cualquiera de (1) a (27) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en donde R^4 es un grupo de profármaco;

(30) el compuesto de acuerdo con (29) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en donde el grupo de profármaco representado por R^4 es un grupo alquilo de C1 a C6 el cual puede ser sustituido por uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados de un grupo alcanoiloxi de C2 a C6, un grupo cicloalquilcarboniloxi de C3 a C6 y un grupo arilo; o un grupo heterociclilalquilo el cual puede ser sustituido por uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados de un grupo oxo y un grupo alquilo de C1 a C6;

(31) el compuesto de acuerdo con (29) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en donde el grupo de profármaco representado por R^4 es un grupo bencilo o un grupo [(isopropoxicarbonil)oxi]etilo;

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

[Fórmula 10]



(I-1)

en donde A representa un grupo cicloalquilo de C3 a C12 el cual puede ser sustituido por uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados de un grupo fluoro, un grupo hidroxi, un grupo alquilo de C1 a C6, un grupo alcoxi de C1 a C6, un grupo ariloxi y un grupo heterocicliloxi; R^1, R^2 y R^3 representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo fluoro o un grupo alquilo de C1 a C6; R^4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo de profármaco; R^5 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C1 a C6 o un grupo alcoxi de C1 a C6; y R^6 representa un átomo de hidrógeno o un grupo de profármaco;

(33) el compuesto de acuerdo con (32) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en donde A es un grupo ciclobutilo, un grupo ciclohexilo, un grupo cicloheptilo, un grupo biciclo[3.1.0]hexilo, un grupo biciclo[2.2.1]heptilo o un grupo adamantilo, cada uno de los cuales puede ser sustituido por uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados de un grupo hidroxi, un grupo metilo y un grupo etilo; R^1, R^2 y R^3 son un átomo de hidrógeno; R^4 es

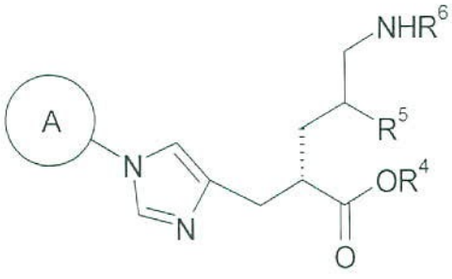
un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo de C1 a C6 el cual puede ser sustituido por uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados de un grupo alcanoiloxi de C2 a C6, un grupo cicloalquilcarboniloxi de C3 a C6 y un grupo arilo; o un grupo heterociclilalquilo el cual puede ser sustituido por uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados de un grupo oxo y un grupo alquilo de C1 a C6; R^5 es un átomo de hidrógeno; y R^6 es un átomo de hidrógeno; un grupo alcanoilo de C1 a C6 el cual puede ser sustituido por uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados de un grupo amino, un grupo halógeno, un grupo hidroxi, un grupo carboxi, un grupo carbamoilo, un grupo alcoxi de C1 a C6, un grupo arilo y un grupo heterociclilo; un grupo alcoxicarbonilo de C1 a C6 el cual puede ser sustituido por uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados de un grupo alquilo de C1 a C6, un grupo alcanoiloxi de C2 a C6, un grupo cicloalquilcarboniloxi de C3 a C6 y un grupo arilo; o un grupo heterociclilalquiloxicarbonilo el cual puede ser sustituido por uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados de un grupo oxo y un grupo alquilo de C1 a C6;

(34) el compuesto de acuerdo con (32) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en donde A es un grupo ciclohexilo sustituido por uno o dos grupos alquilo de C1 a C6 idénticos o diferentes; R^1, R^2 y R^3 son un átomo de hidrógeno; R^4 es un átomo de hidrógeno, un grupo bencilo o un grupo [(isopropoxicarbonil)oxi]etilo; R^5 es un átomo de hidrógeno; y R^6 es un átomo de hidrógeno, un grupo fenilalanilo, un grupo L-norleucilo, un grupo [(5-metil-2-

oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi]carbonilo, un grupo [1-(isobutiriloxi)etoxi]carbonilo, un grupo [1-(2,2-dimetilpropanoiloxi)etoxi]carbonilo, un grupo ({1-[(ciclohexilcarbonil)oxi]etoxi}carbonilo) o un grupo (1-acetoxietoxi)carbonilo;

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

[Fórmula 11]



(I-1a)

en donde A representa un grupo ciclobutilo, un grupo ciclohexilo, un grupo cicloheptilo, un grupo biciclo[3.1.0]hexilo, un grupo biciclo[2.2.1]heptilo o un grupo adamantilo, cada uno de los cuales puede ser sustituido por uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados de un grupo hidroxi, un grupo metilo y un grupo etilo; R^4 representa un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo de C1 a C6 el cual puede ser sustituido por uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados de un grupo alcanoiloxi de C2 a C6, un grupo cicloalquilcarboniloxi de C3 a C6 y un grupo arilo; o un grupo heterociclilalquilo el cual puede ser sustituido por uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados de un grupo oxo y un grupo alquilo de C1 a C6; R^5 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C1 a

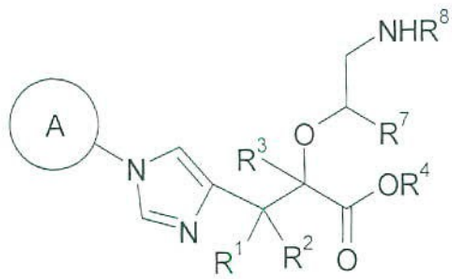
C6 o un grupo alcoxi de C1 a C6; y R^6 representa un átomo de hidrógeno; un grupo alcanoilo de C1 a C6 el cual puede ser sustituido por uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados de un grupo amino, un grupo halógeno, un grupo hidroxi, un grupo carboxi, un grupo carbamoilo, un grupo alcoxi de C1 a C6, un grupo arilo y un grupo heterociclilo; un grupo alcoxicarbonilo de C1 a C6 el cual puede ser sustituido por uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados de un grupo alquilo de C1 a C6, un grupo alcanoiloxi de C2 a C6, un grupo cicloalquilcarboniloxi de C3 a C6 y un grupo arilo; o un grupo heterociclilalquiloxicarbonilo el cual puede ser sustituido por uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados de un grupo oxo y un grupo alquilo de C1 a C6;

(36) el compuesto de acuerdo con (35) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en donde A es un grupo ciclohexilo sustituido por uno o dos grupos alquilo de C1 a C6 idénticos o diferentes; R^1, R^2 y R^3 son un átomo de hidrógeno; R^4 es un átomo de hidrógeno, un grupo bencilo o un grupo [(isopropoxicarbonil)oxi]etilo; R^5 es un átomo de hidrógeno; y R^6 es un átomo de hidrógeno, un grupo fenilalanilo, un grupo L-norleucilo, un grupo [(5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi]carbonilo, un grupo [1-(isobutiriloxi)etoxi]carbonilo, un grupo [1-(2,2-dimetilpropanoiloxi)etoxi]carbonilo, un grupo ({1-[(ciclohexilcarbonil)oxi]etoxi}carbonilo) o un grupo (1-acetoxietoxi)carbonilo;

(37) el compuesto de acuerdo con (35) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en donde A es un grupo ciclohexilo sustituido por un grupo metilo o un grupo etilo; y R^4, R^5 y R^6 son un átomo de hidrógeno;

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

[Fórmula 12]



(I-2)

en donde A representa un grupo cicloalquilo de C3 a C12 el cual puede ser sustituido por uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados de un grupo fluoro, un grupo hidroxi, un grupo alquilo de C1 a C6, un grupo alcoxi de C1 a C6, un grupo ariloxi y un grupo heterocicliloxi; R^1, R^2 y R^3 representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo fluoro o un grupo alquilo de C1 a C6; R^4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo de profármaco; R^7 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C1 a C6 o un grupo alcoxi de C1 a C6; y R^8 representa un átomo de hidrógeno o un grupo de profármaco;

(39) el compuesto de acuerdo con (38) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en donde A es un grupo ciclobutilo, un grupo ciclohexilo, un grupo cicloheptilo, un grupo biciclo[3.1.0]hexilo, un grupo

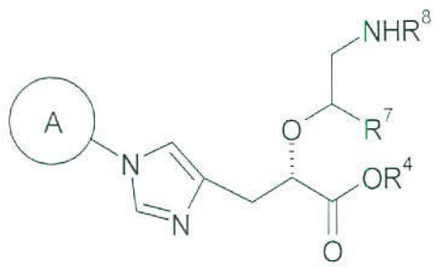
biciclo[2.2.1]heptilo o un grupo adamantilo, cada uno de los cuales puede ser sustituido por uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados de un grupo hidroxi, un grupo metilo y un grupo etilo; R^1, R^2 y R^3 son un átomo de hidrógeno; R^4 es un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo de C1 a C6 el cual puede ser sustituido por uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados de un grupo alcanoiloxi de C2 a C6, un grupo cicloalquilcarboniloxi de C3 a C6 y un grupo arilo; o un grupo heterociclilalquilo el cual puede ser sustituido por uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados de un grupo oxo y un grupo alquilo de C1 a C6; R^7 es un átomo de hidrógeno; y R^8 es un átomo de hidrógeno; un grupo alcanoilo de C1 a C6 el cual puede ser sustituido por uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados de un grupo amino, un grupo halógeno, un grupo hidroxi, un grupo carboxi, un grupo carbamoilo, un grupo alcoxi de C1 a C6, un grupo arilo y un grupo heterociclilo; un grupo alcoxicarbonilo de C1 a C6 el cual puede ser sustituido por uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados de un grupo alquilo de C1 a C6, un grupo alcanoiloxi de C2 a C6, un grupo cicloalquilcarboniloxi de C3 a C6 y un grupo arilo; o un grupo heterociclilalquiloxicarbonilo el cual puede ser sustituido por uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados de un grupo oxo y un grupo alquilo de C1 a C6;

(40) el compuesto de acuerdo con (38) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en donde A es un grupo ciclohexilo sustituido por uno o dos grupos alquilo de C1 a C6 idénticos o diferentes; R^1, R^2 y R^3 son un átomo de

hidrógeno; R^4 es un átomo de hidrógeno, un grupo bencilo o un grupo [(isopropoxicarbonil)oxi]etilo; y R^7 y R^8 son un átomo de hidrógeno;

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

[Fórmula 13]



(I-2a)

en donde A representa un grupo ciclobutilo, un grupo ciclohexilo, un grupo cicloheptilo, un grupo biciclo[3.1.0]hexilo, un grupo biciclo[2.2.1]heptilo o un grupo adamantilo, cada uno de los cuales puede ser sustituido por uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados de un grupo hidroxi, un grupo metilo y un grupo etilo; R^4 representa un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo de C1 a C6 el cual puede ser sustituido por uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados de un grupo alcanoiloxi de C2 a C6, un grupo cicloalquilcarboniloxi de C3 a C6 y un grupo arilo; o un grupo heterociclilalquilo el cual puede ser sustituido por uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados de un grupo oxo y un grupo alquilo de C1 a C6; R^7 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C1 a C6 o un grupo alcoxi de C1 a C6; y R^8 representa un átomo de hidrógeno o un grupo de profármaco;

(42) el compuesto de acuerdo con (41) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en donde A es un grupo ciclohexilo sustituido por uno o dos grupos alquilo de C1 a C6 idénticos o diferentes; R^1, R^2 y R^3 son un átomo de hidrógeno; R^4 es un átomo de hidrógeno, un grupo bencilo o un grupo [(isopropoxicarbonil)oxi]etilo; R^7 es un átomo de hidrógeno; y R^8 es un átomo de hidrógeno; un grupo alcanoilo de C1 a C6 el cual puede ser sustituido por uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados de un grupo amino, un grupo halógeno, un grupo hidroxi, un grupo carboxi, un grupo carbamoilo, un grupo alcoxi de C1 a C6, un grupo arilo y un grupo heterociclilo; un grupo alcoxicarbonilo de C1 a C6 el cual puede ser sustituido por uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados de un grupo alquilo de C1 a C6, un grupo alcanoiloxi de C2 a C6, un grupo cicloalquilcarboniloxi de C3 a C6 y un grupo arilo; o un grupo heterociclilalquiloxicarbonilo el cual puede ser sustituido por uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados de un grupo oxo y un grupo alquilo de C1 a C6;

(43) el compuesto de acuerdo con (41) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en donde A es un grupo ciclohexilo sustituido por un grupo metilo o un grupo etilo; y R^4, R^7 y R^8 son un átomo de hidrógeno;

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

[Fórmula 14]



(I-3)

en donde A representa un grupo cicloalquilo de C3 a C12 el cual puede ser sustituido por uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados de un grupo fluoro, un grupo hidroxi, un grupo alquilo de C1 a C6, un grupo alcoxi de C1 a C6, un grupo ariloxi y un grupo heterocicliloxi; R^1, R^2 y R^3 representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo fluoro o un grupo alquilo de C1 a C6; R^4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo de profármaco; y R^9 representa un átomo de hidrógeno o un grupo de profármaco;

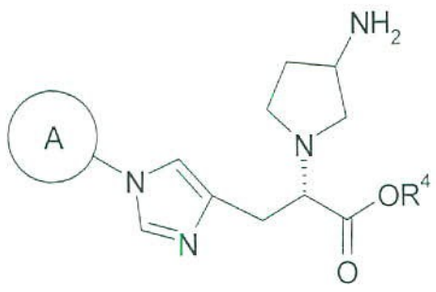
(45) el compuesto de acuerdo con (44) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en donde A es un grupo ciclobutilo, un grupo ciclohexilo, un grupo cicloheptilo, un grupo biciclo[3.1.0]hexilo, un grupo biciclo[2.2.1]heptilo o un grupo adamantilo, cada uno de los cuales puede ser sustituido por uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados de un grupo hidroxi, un grupo metilo y un grupo etilo; R^1, R^2 y R^3 son un átomo de hidrógeno; R^4 es un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo de C1 a C6 el cual puede ser sustituido por uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados de un grupo alcanoiloxi de C2 a C6, un grupo cicloalquilcarboniloxi de C3 a C6 y un grupo arilo; o un grupo heterociclilalquilo el cual puede ser sustituido por uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados de un grupo oxo y un grupo alquilo de C1 a C6; y R^9 es un átomo

de hidrógeno; un grupo alcanoilo de C1 a C6 el cual puede ser sustituido por uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados de un grupo amino, un grupo halógeno, un grupo hidroxi, un grupo carboxi, un grupo carbamoilo, un grupo alcoxi de C1 a C6, un grupo arilo y un grupo heterociclilo; un grupo alcoxicarbonilo de C1 a C6 el cual puede ser sustituido por uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados de un grupo alquilo de C1 a C6, un grupo alcanoiloxi de C2 a C6, un grupo cicloalquilcarboniloxi de C3 a C6 y un grupo arilo; o un grupo heterociclilalquiloxicarbonilo el cual puede ser sustituido por uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados de un grupo oxo y un grupo alquilo de C1 a C6;

(46) el compuesto de acuerdo con (44) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en donde A es un grupo ciclohexilo sustituido por uno o dos grupos alquilo de C1 a C6 idénticos o diferentes; R^1, R^2 y R^3 son un átomo de hidrógeno; R^4 es un átomo de hidrógeno, un grupo bencilo o un grupo [(isopropoxicarbonil)oxi]etilo; y R^9 es un átomo de hidrógeno;

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

[Fórmula 15]



(I-3a)

en donde A representa un grupo ciclobutilo, un grupo ciclohexilo, un grupo cicloheptilo, un grupo biciclo[3.1.0]hexilo, un grupo biciclo[2.2.1]heptilo o un grupo adamantilo, cada uno de los cuales puede ser sustituido por uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados de un grupo hidroxi, un grupo metilo y un grupo etilo; y R^4 representa un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo de C1 a C6 el cual puede ser sustituido por uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados de un grupo alcanoiloxi de C2 a C6, un grupo cicloalquilcarboniloxi de C3 a C6 y un grupo arilo; o un grupo heterociclilalquilo el cual puede ser sustituido por uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados de un grupo oxo y un grupo alquilo de C1 a C6;

(48) el compuesto de acuerdo con (47) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en donde A es un grupo ciclohexilo sustituido por uno o dos grupos alquilo de C1 a C6 idénticos o diferentes; y R^4 es un átomo de hidrógeno, un grupo bencilo o un grupo [(isopropoxicarbonil)oxi]etilo;

(49) el compuesto de acuerdo con (48) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en donde A es un

grupo ciclohexilo sustituido por un grupo metilo o un grupo etilo; y R^4 es un átomo de hidrógeno;

(50) el compuesto de acuerdo con (1) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste de:

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

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

ácido 5-amino-2-{[1-(4-etilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil}valérico,

ácido 5-amino-2-{[1-(3-etilciclobutil)-1H-imidazol-4-il]metil}valérico,

ácido 5-amino-2-{[1-(3-metilciclobutil)-1H-imidazol-4-il]metil}valérico,

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

ácido 5-amino-2-{[1-(4-hidroxiciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil}valérico,

ácido 5-amino-2-{[1-(4-hidroxi-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil}valérico,

ácido 5-amino-2-{[1-(3-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil}valérico,

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

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

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

ácido 2-[(1-adamantan-2-il-1H-imidazol-4-il)metil]-5-aminovalérico,

ácido 5-amino-2-{[1-(4-fenoxiciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil}valérico,

5-amino-2-{[1-(4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil}valerato de bencilo,

ácido 2-{[1-(4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil}-5-(L-fenilalanilamino)valérico,

ácido 2-{[1-(4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil}-5-(L-norleucilamino)valérico,

ácido 2-{[1-(4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil}-5-({[(5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi]carbonil}amino)valérico,

ácido 5-({[1-(isobutiriloxi)etoxi]carbonil}amino)-2-{[1-(4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil}valérico,

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

ácido 5-({[1-(2,2-dimetilpropanoiloxi)etoxi]carbonil}amino)-2-{[1-(4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil}valérico,

ácido 5-[({1-[(ciclohexilcarbonil)oxi]etoxi}carbonil)amino]-2-{[1-(4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil}valérico,

ácido 2-(2-aminoetoxi)-3-[1-(4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]propiónico,

ácido 2-[(1R)-2-amino-1-metiletoxi]-3-[1-(4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]propiónico, y

ácido 2-[(3S)-3-aminopirrolidin-1-il]-3-[1-(4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]propiónico;

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

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

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

(54) una sal farmacológicamente aceptable del compuesto de acuerdo con cualquiera de (1) a (53), en donde la sal farmacológicamente aceptable es p-toluensulfonato o bencensulfonato;

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

(56) bencensulfonato de ácido (2S)-5-amino-2-{[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil}valérico;

(57) p-toluensulfonato de ácido (2S)-5-amino-2-{[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil}valérico;

(58) anhidrato de p-toluensulfonato de ácido (2S)-5-amino-2-{[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil}valérico;

(59) el anhidrato de p-toluensulfonato de ácido (2S)-5-amino-2-{[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-

il]metil}valérico de acuerdo con (58), el cual está en forma cristalina exhibiendo picos principales a espaciamientos interplanares d de 23.9, 11.9, 4.5, 4.3 y 3.6 angstroms en la difracción de rayos X de polvos obtenida mediante radiación Kα de cobre;

(60) monohidrato de p-toluensulfonato de ácido (2S)-5-amino-2-{[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil}valérico;

(61) el monohidrato de p-toluensulfonato de ácido (2S)-5-amino-2-{[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil}valérico de acuerdo con (60), el cual está en forma cristalina exhibiendo picos principales a espaciamientos interplanares d de 22.9, 5.0, 4.9, 4.7 y 4.0 angstroms en la difracción de rayos X de polvos obtenida mediante radiación Kα de cobre;

(62) un fármaco farmacéutico que contiene un compuesto de acuerdo con cualquiera de (1) a (61) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, como un ingrediente activo;

(63) un inhibidor de TAFIa que contiene un compuesto de acuerdo con cualquiera de (1) a (61) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, como un ingrediente activo;

(64) un promotor de fibrinólisis que contiene un compuesto de acuerdo con cualquiera de (1) a (61) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, como un ingrediente activo;

(65) un fármaco preventivo o terapéutico para una enfermedad causada por la inhibición de la fibrinólisis, que contiene un compuesto de acuerdo con cualquiera de (1) a (61) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, como un ingrediente activo;

(66) un fármaco preventivo o terapéutico para trombosis o embolia o una secuela de las mismas, que incluye: síndrome coronario agudo tal como infarto al miocardio y angina de pecho (angina estable y angina inestable); tromboembolia venosa tal como trombosis de venas profundas y embolia pulmonar; trombosis o embolia que ocurre en el sistema cardiovascular después de una operación quirúrgica tal como revascularización de vasos, angioplastía, colocación de stent y cirugía de derivación (bypass); trombosis o embolia después de una operación de reemplazo de articulación artificial tal como operación de reemplazo de articulación de rodilla y operación de reemplazo de articulación de cadera; enfermedad intravascular relacionada con inflamación tal como sepsis y síndrome de coagulación intravascular diseminada (DIC); enfermedad derivada o relacionada con trastorno vascular periférico tal como oclusión arterial periférica (PAO), arteriosclerosis y diabetes mellitus; enfermedad relacionada con tumores tal como cáncer sólido y cáncer de la sangre; y trastorno de órganos atribuido a trombo o émbolo tal como émbolo pulmonar, infarto cerebral e infarto renal, que contiene un compuesto de acuerdo con cualquiera de (1) a (61) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como un ingrediente activo;

(67) un fármaco preventivo o terapéutico para trombosis o embolia, que incluye: enfermedad causada por contacto con materia extraña en el cuerpo, la materia extraña incluyendo un dispositivo médico tal como una prótesis de articulación usada en el reemplazo de articulación, un catéter vascular, una prótesis sanguínea, un stent sanguíneo y válvula protésica; y enfermedad causada por contacto entre la sangre y un dispositivo médico fuera del cuerpo, el dispositivo médico incluyendo un oxigenador de bombeo usado en operación cardiaca y un dispositivo médico usado en hemodiálisis, que contiene un compuesto de acuerdo con cualquiera de (1) a (61) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, como un ingrediente activo;

(68) un fármaco preventivo o terapéutico para una enfermedad relacionada con trombosis o embolia, o acompañada por la deposición de fibrina o fibrosis, que incluye: enfermedad pulmonar tal como hipertensión pulmonar, síndrome de sufrimiento respiratorio del adulto, fibrosis pulmonar e hipertensión pulmonar tromboembólica crónica; enfermedad renal tal como glomerulonefritis (incluyendo glomerulonefritis aguda, glomerulonefritis crónica, nefritis nefrótica y glomerulonefritis rápidamente progresiva), infarto renal y nefritis diabética; enfermedad hepática tal como fibrosis hepática, hepatitis y cirrosis hepática; enfermedad ocular asociada con la deposición de fibrina en el ojo; disfunción de órganos después del trasplante o resección de órganos; trastorno microcirculatorio causado por microtrombo, que incluye microangiopatía trombótica; y

enfermedad o síntomas asociados con la migración o metástasis de células cancerosas, que contiene un compuesto de acuerdo con cualquiera de (1) a (61) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, como un ingrediente activo;

(69) un fármaco terapéutico para infarto al miocardio, angina de pecho, síndrome coronario agudo, infarto cerebral, trombosis de venas profundas, embolia pulmonar, oclusión arterial periférica, sepsis, síndrome de coagulación intravascular diseminada o fibrosis pulmonar, que contiene un compuesto de acuerdo con cualquiera de (1) a (61) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, como un ingrediente activo;

(70) una composición farmacéutica que contiene un compuesto de acuerdo con cualquiera de (1) a (61) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo y un vehículo farmacológicamente aceptable;

(71) un método para tratar infarto al miocardio, angina de pecho, síndrome coronario agudo, infarto cerebral, trombosis de venas profundas, embolia pulmonar, oclusión arterial periférica, sepsis, síndrome de coagulación intravascular diseminada o fibrosis pulmonar, que comprende administrar una composición farmacéutica que contiene un compuesto de acuerdo con cualquiera de (1) a (61) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, como un ingrediente activo;

(72) el compuesto de acuerdo con cualquiera de (1) a (61) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, para usarse en el tratamiento de infarto al miocardio, angina de

pecho, síndrome coronario agudo, infarto cerebral, trombosis de venas profundas, embolia pulmonar, oclusión arterial periférica, sepsis, síndrome de coagulación intravascular diseminada o fibrosis pulmonar;

(73) un fármaco farmacéutico para inyección que contiene un compuesto de acuerdo con cualquiera de (1) a (61) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, como un ingrediente activo;

(74) un inhibidor de TAFIa para inyección que contiene un compuesto de acuerdo con cualquiera de (1) a (61) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, como un ingrediente activo;

(75) un fármaco terapéutico para inyección para infarto al miocardio, angina de pecho, síndrome coronario agudo, infarto cerebral, trombosis de venas profundas, embolia pulmonar, oclusión arterial periférica, sepsis, síndrome de coagulación intravascular diseminada o fibrosis pulmonar, que contiene un compuesto de acuerdo con cualquiera de (1) a (61) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, como un ingrediente activo;

(76) un fármaco terapéutico para inyección para una enfermedad derivada de tromboembolia que contiene un compuesto de acuerdo con cualquiera de (1) a (61) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, como un ingrediente activo;

(77) una composición farmacéutica para inyección que contiene un compuesto de acuerdo con cualquiera de (1) a

(61) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo y un vehículo farmacológicamente aceptable;

(78) un método para tratar infarto al miocardio, angina de pecho, síndrome coronario agudo, infarto cerebral, trombosis de venas profundas, embolia pulmonar, oclusión arterial periférica, sepsis, síndrome de coagulación intravascular diseminada o fibrosis pulmonar, que comprende administrar una composición farmacéutica para inyección que contiene un compuesto de acuerdo con cualquiera de (1) a (61) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, como un ingrediente activo;

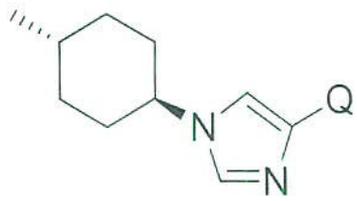
(79) el compuesto de acuerdo con cualquiera de (1) a (61) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, para usarse en el tratamiento de infarto al miocardio, angina de pecho, síndrome coronario agudo, infarto cerebral, trombosis de venas profundas, embolia pulmonar, oclusión arterial periférica, sepsis, síndrome de coagulación intravascular diseminada o fibrosis pulmonar, mediante inyección; y

(80) una composición farmacéutica que contiene un compuesto de acuerdo con cualquiera de (1) a (61) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo y uno o dos o más fármacos seleccionados de un anticoagulante, un fármaco antiplaquetario, una enzima relacionada con fibrinólisis, un fármaco anticáncer, un fármaco antiinflamatorio, un fármaco antifibrótico, un fármaco hipotensivo, un fármaco antihipertensión pulmonar y un fármaco inmunosupresor, como ingredientes activos.

La presente invención provee también como intermediarios de producción de un derivado de imidazol sustituido con cicloalquilo que tiene la fórmula general (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo:

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

[Fórmula 16]

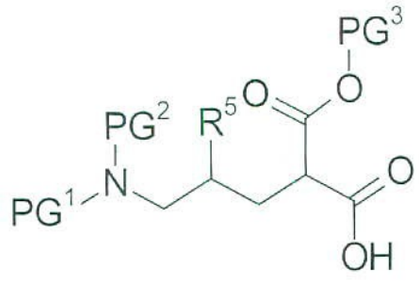


(A)

en donde Q representa un grupo COOR, un grupo hidroximetilo o un grupo formilo, y R representa un grupo alquilo de C1 a C6;

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

[Fórmula 17]

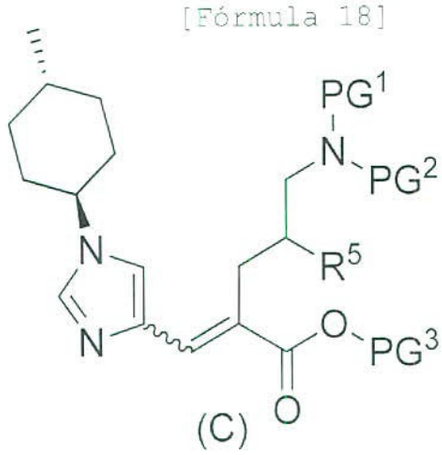


(B)

en donde R^5 es como se definió anteriormente; PG^1 representa un grupo protector para el grupo amino; PG^2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector para el grupo amino; y PG^3 representa un grupo protector para el grupo carboxi; y

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

[Fórmula 18]



(C)

en donde R^5, PG^1, PG^2 y PG^3 son como se definieron anteriormente.

Efectos ventajosos de la invención

Un derivado de imidazol sustituido con cicloalquilo de la presente invención representado por la fórmula general (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, tiene excelente actividad inhibidora de TAFIa y exhibe buenas absorbibilidad oral, concentración en plasma y retención en la sangre, y excelente efecto farmacológico. Además, el compuesto de la fórmula general (I) de la presente invención o la sal farmacológicamente aceptable del mismo, es excelente en disposición tal como biodistribución y retención en la sangre, libre de prolongación del tiempo de hemorragia, y también altamente seguro.

Por lo tanto, el derivado de imidazol sustituido con cicloalquilo de la presente invención representado por la fórmula general (I) o la sal farmacológicamente aceptable del mismo, es útil como un fármaco farmacéutico (en particular,

un fármaco preventivo o terapéutico, de preferencia un fármaco terapéutico, para una enfermedad causada por la inhibición de la fibrinólisis), y particularmente útil como un fármaco preventivo o terapéutico (de preferencia un fármaco terapéutico) para trombosis o embolia o una secuela de las mismas, incluyendo: síndrome coronario agudo tal como infarto al miocardio y angina de pecho (angina estable y angina inestable); tromboembolia venosa tal como trombosis de venas profundas y embolia pulmonar; trombosis o embolia que ocurre en el sistema cardiovascular después de una operación quirúrgica tal como revascularización de vasos, angioplastía, colocación de stent y cirugía de derivación (bypass); trombosis o embolia después de una operación de reemplazo de articulación artificial tal como operación de reemplazo de articulación de rodilla y operación de reemplazo de articulación de cadera; enfermedad intravascular relacionada con inflamación tal como sepsis y síndrome de coagulación intravascular diseminada (DIC); enfermedad derivada o relacionada con trastorno vascular periférico tal como oclusión arterial periférica (PAO), arteriosclerosis y diabetes mellitus; enfermedad relacionada con tumores tal como cáncer sólido y cáncer de la sangre; y trastorno de órganos atribuido a trombo o émbolo tal como émbolo pulmonar, infarto cerebral e infarto renal. Además, el compuesto de la presente invención es útil como un fármaco preventivo o terapéutico (de preferencia un fármaco terapéutico) para trombosis o embolia, que incluye: enfermedad causada por contacto con materia extraña en el cuerpo, por ejemplo, un

dispositivo médico tal como una prótesis de articulación usada en el reemplazo de articulación, un catéter vascular, una prótesis sanguínea, un stent sanguíneo y válvula protésica; y enfermedad causada por contacto entre la sangre y un dispositivo médico fuera del cuerpo, por ejemplo, un oxigenador de bombeo usado en operaciones cardiacas y un dispositivo médico usado en hemodiálisis. Además, el compuesto de la presente invención es útil como un fármaco preventivo o terapéutico (de preferencia un fármaco terapéutico) para una enfermedad relacionada con trombosis o embolia o acompañada por la deposición de fibrina o fibrosis, por ejemplo, un fármaco preventivo o terapéutico (de preferencia un fármaco terapéutico) para enfermedad pulmonar tal como hipertensión pulmonar, síndrome de sufrimiento respiratorio del adulto, fibrosis pulmonar e hipertensión pulmonar tromboembólica crónica; enfermedad renal tal como glomerulonefritis (glomerulonefritis aguda, glomerulonefritis crónica, nefritis nefrótica, glomerulonefritis rápidamente progresiva, etc.), infarto renal y nefritis diabética; enfermedad hepática tal como fibrosis hepática, hepatitis y cirrosis hepática; enfermedad ocular asociada con la deposición de fibrina en el ojo; disfunción de órganos después del trasplante o resección de órganos; trastorno microcirculatorio causado por microtrombo, que incluye microangiopatía trombótica; y enfermedad o síntomas asociados con la migración o metástasis de células cancerosas.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La figura 1 muestra los resultados de irradiar cristales tipo I de anhidrato de p-toluensulfonato de ácido (2S)-5-amino-2-{[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil}valérico con rayos X Kα de cobre de 1.54 angstroms, en un difractómetro de rayos X de polvos compatible con HT tipo transmisión de Bruker equipado con un detector bidimensional, D8 DISCOVER con GADDS CST, y de medir los datos de difracción de rayos X de polvos usando una película Mylar. En este patrón de difracción de rayos X de polvos, la ordenada representa la intensidad de difracción indicada en unidades de conteo/segundo (cps), y la abscisa representa los ángulos de difracción indicados en valores de 2θ. La posición de los picos está dentro de de la escala de 2θ ± 0.2°.

La figura 2 muestra los resultados de analizar térmicamente cristales tipo I de anhidrato de p-toluensulfonato de ácido (2S)-5-amino-2-{[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil}valérico. En este análisis térmico (TG/DTA), la medición se llevó a cabo a una tasa de calentamiento de 10°C/min bajo una corriente de 200 mL/min de nitrógeno seco.

La figura 3 muestra los resultados de irradiar cristales tipo II de monohidrato de p-toluensulfonato de ácido (2S)-5-amino-2-{[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil}valérico con rayos X Kα de cobre de 1.54 angstroms, en un difractómetro de rayos X de polvos

compatible con HT tipo transmisión de Bruker equipado con un detector bidimensional, D8 DISCOVER con GADDS CST, y de medir los datos de difracción de rayos X de polvos usando una película Mylar. En este patrón de difracción de rayos X de polvos, la ordenada representa la intensidad de difracción indicada en unidades de conteo/segundo (cps), y la abscisa representa los ángulos de difracción indicados en valores de 2θ. La posición de los picos está dentro de de la escala de 2θ ± 0.2°.

La figura 4 muestra los resultados de analizar térmicamente cristales tipo II de monohidrato de p-toluensulfonato de ácido (2S)-5-amino-2-{[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil}valérico. En este análisis térmico (TG/DTA), la medición se llevó a cabo a una tasa de calentamiento de 10°C/min bajo una corriente de 200 mL/min de nitrógeno seco.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS MODALIDADES PREFERIDAS

A continuación, se describirán los sustituyentes en la presente especificación.

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

Un "grupo alquilo de C1 a C6" significa un grupo hidrocarburo saturado lineal o ramificado que tiene 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos del mismo incluyen grupos metilo,

etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, ter-butilo, isobutilo, n-pentilo, n-hexilo, 1-etilpropilo y 2,2-dimetilpropilo.

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

Un "grupo alcoxicarbonilo de C1 a C6" significa un grupo que consiste del grupo alcoxi de C1 a C6 y un grupo carbonilo. Ejemplos del mismo incluyen grupos metoxicarbonilo, etoxicarbonilo e isopropoxicarbonilo.

Un "grupo alcanoilo de C1 a C6" significa un grupo alcanoilo lineal o ramificado que tiene 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos del mismo incluyen grupos formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo, isovalerilo, pivaloilo y hexanoilo.

Un "grupo alcanoiloxi de C2 a C6" significa un grupo que consiste de un grupo alcanoilo lineal o ramificado que tiene 2 a 6 átomos de carbono, y un grupo oxi. Ejemplos del mismo incluyen grupos acetiloxi, propioniloxi y hexanoiloxi.

Un "grupo cicloalquilo de C3 a C12" significa un anillo de hidrocarburo saturado que tiene 3 a 12 átomos de carbono y abarca: grupos monocicloalquilo ejemplificados por grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo, así como grupos policicloalquilo, por ejemplo, grupos bicicloalquilo y tricicloalquilo. Ejemplos del grupo bicicloalquilo incluyen grupos norbornilo,

por ejemplo, grupos exo-2-norbornilo, endo-2-norbornilo, 3-pinanilo, biciclo[3.1.0]hexilo, biciclo[2.2.1]heptilo y biciclo[2.2.2]oct-2-ilo. Ejemplos del grupo tricicloalquilo incluyen grupos adamantilo, por ejemplo, grupos 1-adamantilo y 2-adamantilo.

Un "grupo cicloalquilcarboniloxi de C3 a C6" significa un grupo que consiste de un anillo de hidrocarburo saturado que tiene 3 a 6 átomos de carbono, y un grupo carboniloxi. Ejemplos del mismo incluyen grupos ciclopropilcarboniloxi y ciclohexilcarboniloxi.

Un "grupo arilo" significa un grupo arilo que tiene 6 a 14 átomos de carbono. Ejemplos del mismo incluyen grupos fenilo, naftilo, antrilo y fenantrilo.

Un "grupo heterociclilo" significa un grupo heterocíclico monocíclico o bicíclico de 3 a 10 miembros saturado o insaturado que contiene 1 a 3 átomos seleccionados del grupo que consiste de átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre. Ejemplos del mismo incluyen grupos aziridinilo, azetidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, pirrolilo, furilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, piranilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, quinolilo, pirrolinilo, imidazolinilo, pirazolinilo, dihidropiridilo y tetrahidropiridilo.

Un "grupo ariloxi" significa un grupo que consiste del grupo arilo y un grupo oxi. Ejemplos del mismo incluyen grupos fenoxi y naftoxi.

Un "grupo heterocicliloxi" significa un grupo que consiste del grupo heterociclilo y un grupo oxi. Ejemplos del mismo incluyen grupos pirrolidin-3-iloxi y piridin-4-iloxi.

Un "grupo heterociclilalquilo" significa un grupo que consiste del grupo heterociclilo y el grupo alquilo de C1 a C6. Ejemplos del mismo incluyen un grupo 1,3-dioxol-4-ilmetilo.

Un "grupo heterociclilalquiloxicarbonilo" significa un grupo que consiste del grupo heterociclilo, el grupo alcoxi de C1 a C6 y un grupo carbonilo. Ejemplos del mismo incluyen un grupo 1,3-dioxol-4-ilmetoxicarbonilo.

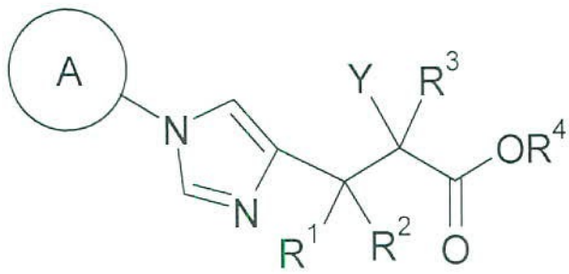
Un "grupo de profármaco" significa un grupo que es convertido a través de reacción con una enzima, ácido gástrico o similares, bajo condiciones fisiológicas *in vivo*, para producir un compuesto (I) que sirve como un ingrediente activo de una composición farmacéutica de la presente invención, es decir, un grupo que es convertido para producir el compuesto (I) a través de oxidación enzimática, reducción, hidrólisis, o similares, o un grupo que es convertido para producir el compuesto (I) a través de hidrólisis, o similares, causada por ácido gástrico o similares. Ejemplos del mismo incluyen grupos fenilalanilo, L-norleucilo, [(5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi]carbonilo, [1-(isobutiriloxi)etoxi]carbonilo, [1-(2,2-dimetilpropanoiloxi)etoxi]carbonilo, {1-[(ciclohexilcarbonil)oxi]etoxi}carbonilo, (1-acetoxietoxi)carbonilo, bencilo e [(isopropoxicarbonil)oxi]etilo. El grupo de profármaco

representado por R^4 es un grupo de profármaco para un grupo carboxi, y es de preferencia un grupo alquilo de C1 a C6 el cual puede ser sustituido por uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados de un grupo alcanoiloxi de C2 a C6, un grupo cicloalquilcarboniloxi de C3 a C6 y un grupo arilo; o un grupo heterociclilalquilo el cual puede ser sustituido por uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados de un grupo oxo y un grupo alquilo de C1 a C6; más preferiblemente, un grupo bencilo o un grupo [(isopropoxicarbonil)oxi]etilo. El grupo de profármaco representado por R^6, R^8 o R^9 es un grupo de profármaco para un grupo amino, y es de preferencia un grupo alcanoilo de C1 a C6 el cual puede ser sustituido por uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados de un grupo amino, un grupo halógeno, un grupo hidroxi, un grupo carboxi, un grupo carbamoilo, un grupo alcoxi de C1 a C6, un grupo arilo y un grupo heterociclilo; un grupo alcoxicarbonilo de C1 a C6 el cual puede ser sustituido por uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados de un grupo alquilo de C1 a C6, un grupo alcanoiloxi de C2 a C6, un grupo cicloalquilcarboniloxi de C3 a C6 y un grupo arilo; o un grupo heterociclilalquiloxicarbonilo el cual puede ser sustituido por uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados de un grupo oxo y un grupo alquilo de C1 a C6; más preferiblemente un grupo fenilalanilo, un grupo L-norleucilo, un grupo [(5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi]carbonilo, un grupo [1-(isobutiriloxi)etoxi]carbonilo, un grupo [1-(2,2-dimetilpropanoiloxi)etoxi]carbonilo, un grupo ({1-

[(ciclohexilcarbonil)oxi]etoxi}carbonilo) o un grupo (1-acetoxietoxi)carbonilo.

A continuación, se describirá en detalle el compuesto de la fórmula general (I).

[Fórmula 19]



(I)

en donde A representa un grupo cicloalquilo de C3 a C12 el cual puede ser sustituido por uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados de un grupo fluoro, un grupo hidroxi, un grupo alquilo de C1 a C6, un grupo alcoxi de C1 a C6, un grupo ariloxi y un grupo heterocicliloxi; R^1, R^2 y R^3 representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo fluoro o un grupo alquilo de C1 a C6; R^4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo de profármaco; y Y representa un grupo: $-CH_2-CHR^5-CH_2-NHR^6$ (en donde R^5 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C1 a C6 o un grupo alcoxi de C1 a C6, y R^6 representa un átomo de hidrógeno o un grupo de profármaco), $-O-CHR^7-CH_2-NHR^8$ (en donde R^7 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C1 a C6 o un grupo alcoxi de C1 a C6, y R^8 representa un átomo de hidrógeno o un grupo de profármaco), o

[Fórmula 20]



(en donde R^9 representa un átomo de hidrógeno o un grupo de profármaco, y * representa la posición para sustitución).

A representa un grupo cicloalquilo de C3 a C12 el cual puede ser sustituido por uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados de un grupo fluoro, un grupo hidroxi, un grupo alquilo de C1 a C6, un grupo alcoxi de C1 a C6, un grupo ariloxi y un grupo heterocicliloxi. A es de preferencia un grupo ciclobutilo, un grupo ciclohexilo, un

grupo cicloheptilo, un grupo biciclo[3.1.0]hexilo, un grupo biciclo[2.2.1]heptilo o un grupo adamantilo, cada uno de los cuales puede ser sustituido por uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados de un grupo fluoro, un grupo hidroxi, un grupo alquilo de C1 a C6, un grupo alcoxi de C1 a C6, un grupo ariloxi y un grupo heterocicliloxi; más preferiblemente un grupo ciclobutilo, un grupo ciclohexilo, un grupo cicloheptilo, un grupo biciclo[3.1.0]hexilo, un grupo biciclo[2.2.1]heptilo o un grupo adamantilo, cada uno de los cuales puede ser sustituido por uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados de un grupo hidroxi, un grupo metilo y un grupo etilo.

Además, A es de preferencia un grupo ciclohexilo el cual puede ser sustituido por uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados de un grupo fluoro, un grupo hidroxi, un grupo alquilo de C1 a C6, un grupo alcoxi de C1 a C6, un grupo ariloxi y un grupo heterocicliloxi.

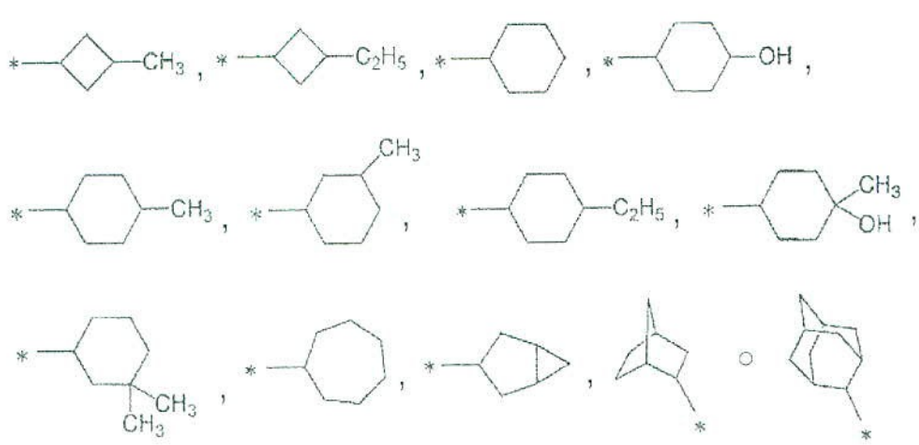
Además, A es de preferencia un grupo cicloalquilo de C3 a C12 el cual puede ser sustituido por uno o dos grupos alquilo de C1 a C6 idénticos o diferentes, más preferiblemente un grupo cicloalquilo de C3 a C12 sustituido por un grupo alquilo de C1 a C6, aún más preferiblemente un grupo cicloalquilo de C3 a C12 sustituido por un grupo metilo o un grupo etilo.

Además, A es de preferencia un grupo ciclohexilo el cual puede ser sustituido por uno o dos grupos alquilo de C1 a C6 idénticos o diferentes, más preferiblemente un grupo ciclohexilo sustituido por un grupo alquilo de C1 a C6, aún

más preferiblemente un grupo ciclohexilo sustituido por un grupo metilo o un grupo etilo.

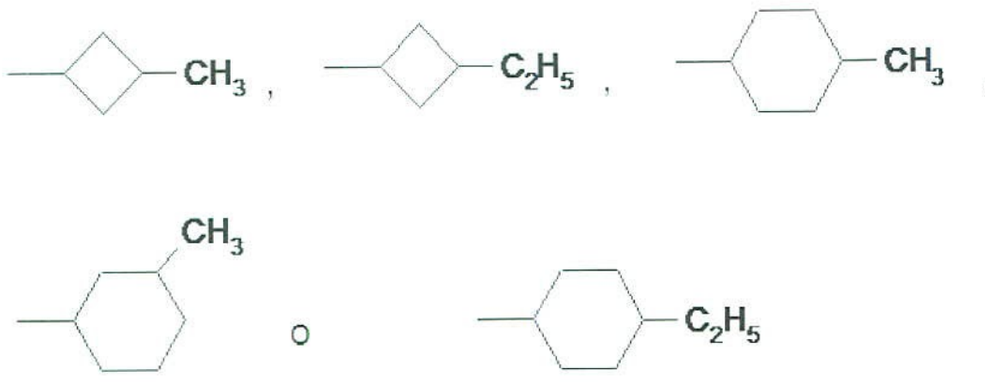
Específicamente, A es de preferencia un grupo:

[Fórmula 21]



más preferiblemente un grupo:

[Fórmula 22]



aún más preferiblemente el grupo:

[Fórmula 23]



en particular de preferencia el grupo:

[Fórmula 24]



Y representa un grupo: $-CH_2-CHR^5-CH_2-NHR^6$ (en donde R^5 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C1 a C6 o un grupo alcoxi de C1 a C6, y R^6 representa un átomo de hidrógeno o un grupo de profármaco), $-O-CHR^7-CH_2-NHR^8$ (en donde R^7 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C1 a C6 o un grupo alcoxi de C1 a C6, y R^8 representa un átomo de hidrógeno o un grupo de profármaco), o

[Fórmula 25]



(en donde R^9 representa un átomo de hidrógeno o un grupo de profármaco, y * representa la posición para sustitución).

A continuación, se describirá en detalle el caso en donde Y es el grupo: $-CH_2-CHR^5-CH_2-NHR^6$ (en donde R^5 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C1 a C6 o un grupo alcoxi de C1 a C6, y R^6 representa un átomo de hidrógeno o un grupo de profármaco).

R^5 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C1 a C6 o un grupo alcoxi de C1 a C6, y es de preferencia un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, más preferiblemente un átomo de hidrógeno.

R^6 representa un átomo de hidrógeno o un grupo de profármaco. En este contexto, el grupo de profármaco es un grupo de profármaco para un grupo amino y es de preferencia un grupo alcanoilo de C1 a C6 el cual puede ser sustituido por uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados de un grupo amino, un grupo halógeno, un grupo hidroxi, un grupo carboxi, un grupo carbamoilo, un grupo alcoxi de C1 a C6, un grupo arilo y un grupo heterociclilo; un grupo alcoxicarbonilo de C1 a C6 el cual puede ser sustituido por uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados de un grupo alquilo de C1 a C6, un grupo alcanoiloxi de C2 a C6, un grupo cicloalquilcarboniloxi de C3 a C6 y un grupo arilo; o un grupo heterociclilalquiloxicarbonilo el cual puede ser sustituido por uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados de un grupo oxo y un grupo alquilo de C1 a C6; más preferiblemente un grupo fenilalanilo, un grupo L-norleucilo, un grupo [(5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi]carbonilo, un grupo [1-(isobutiriloxi)etoxi]carbonilo, un grupo [1-(2,2-dimetilpropanoiloxi)etoxi]carbonilo, un grupo {1-[(ciclohexilcarbonil)oxi]etoxi}carbonilo o un grupo (1-acetoxietoxi)carbonilo.

Y es de preferencia el grupo:

[Fórmula 26]



(en donde * representa la posición para sustitución).

A continuación, se describirá en detalle el caso en donde Y es el grupo: $-O-CHR^7-CH_2-NHR^8$ (en donde R^7 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C1 a C6 o un grupo alcoxi de C1 a C6, y R^8 representa un átomo de hidrógeno o un grupo de profármaco).

R^7 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C1 a C6 o un grupo alcoxi de C1 a C6, y es de preferencia un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, más preferiblemente un átomo de hidrógeno.

R^8 representa un átomo de hidrógeno o un grupo de profármaco. En este contexto, el grupo de profármaco es un profármaco para un grupo amino y es de preferencia un grupo alcanoilo de C1 a C6 el cual puede ser sustituido por uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados de un grupo amino, un grupo halógeno, un grupo hidroxi, un grupo carboxi, un grupo carbamoilo, un grupo alcoxi de C1 a C6, un grupo arilo y un grupo heterociclilo; un grupo alcoxicarbonilo de C1 a C6 el cual puede ser sustituido por uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados de un grupo alquilo de C1 a C6, un grupo alcanoiloxi de C2 a C6, un grupo cicloalquilcarboniloxi de C3 a C6 y un grupo arilo; o un grupo heterociclilalquiloxicarbonilo el cual puede ser sustituido por uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados de un grupo oxo y un grupo alquilo de C1 a C6; más preferiblemente un grupo fenilalanilo, un grupo L-norleucilo, un grupo [(5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi]carbonilo, un grupo [1-(isobutiriloxi)etoxi]carbonilo, un grupo [1-(2,2-

dimetilpropanoiloxi)etoxi]carbonilo, un grupo {1-[(ciclohexilcarbonil)oxi]etoxi}carbonilo o un grupo (1-acetoxietoxi)carbonilo. R^8 es de preferencia un átomo de hidrógeno.

A continuación, se describirá en detalle el caso en donde Y es el grupo:

[Fórmula 27]



(en donde R^9 representa un átomo de hidrógeno o un grupo de profármaco, y * representa la posición para sustitución).

R^9 representa un átomo de hidrógeno o un grupo de profármaco. En este contexto, el grupo de profármaco es un grupo de profármaco para un grupo amino, y es de preferencia un grupo alcanoilo de C1 a C6 el cual puede ser sustituido por uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados de un grupo amino, un grupo halógeno, un grupo hidroxi, un grupo carboxi, un grupo carbamoilo, un grupo alcoxi de C1 a C6, un grupo arilo y un grupo heterociclilo; un grupo alcoxicarbonilo de C1 a C6 el cual puede ser sustituido por uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados de un grupo alquilo de C1 a C6, un grupo alcanoiloxi de C2 a C6, un grupo cicloalquilcarboniloxi de C3 a C6 y un grupo arilo; o un grupo heterociclilalquiloxicarbonilo el cual puede ser sustituido por uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados de un grupo oxo y un grupo alquilo de C1 a C6;

más preferiblemente un grupo fenilalanilo, un grupo L-norleucilo, un grupo [(5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi]carbonilo, un grupo [1-(isobutiriloxi)etoxi]carbonilo, un grupo [1-(2,2-dimetilpropanoiloxi)etoxi]carbonilo, un grupo {1-[(ciclohexilcarbonil)oxi]etoxi}carbonilo o un grupo (1-acetoxietoxi)carbonilo. R^9 es de preferencia un átomo de hidrógeno.

Y es de preferencia el grupo:

[Fórmula 28]



(en donde R^9 representa un átomo de hidrógeno o un grupo de profármaco, y * representa la posición para sustitución), más preferiblemente el grupo:

[Fórmula 29]



(en donde * representa la posición para sustitución).

Y es de preferencia el grupo: $-CH_2-CHR^5-CH_2-NHR^6$ (en donde R^5 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C1 a C6 o un grupo alcoxi de C1 a C6, y R^6 representa un átomo de hidrógeno o un grupo de profármaco).

R^1, R^2 y R^3 representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo fluoro o un grupo alquilo de

C1 a C6. R^1, R^2 y R^3 son de preferencia un átomo de hidrógeno. En este contexto, el grupo alquilo de C1 a C6 es de preferencia un grupo metilo.

R^4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo de profármaco. En este contexto, el grupo de profármaco es un profármaco para un grupo carboxi, y es de preferencia un grupo alquilo de C1 a C6 el cual puede ser sustituido por uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados de un grupo alcanoiloxi de C2 a C6, un grupo cicloalquilcarboniloxi de C3 a C6 y un grupo arilo; o un grupo heterociclilalquilo el cual puede ser sustituido por uno a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados de un grupo oxo y un grupo alquilo de C1 a C6; más preferiblemente un grupo bencilo o un grupo [(isopropoxicarbonil)oxi]etilo. R^4 es de preferencia un átomo de hidrógeno.

Ejemplos específicos preferibles del compuesto representado por la fórmula general (I), incluyen los siguientes:

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

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

ácido 5-amino-2-{[1-(4-etilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil}valérico,

ácido 5-amino-2-{[1-(3-etilciclobutil)-1H-imidazol-4-il]metil}valérico,

ácido 5-amino-2-{[1-(3-metilciclobutil)-1H-imidazol-4-il]metil}valérico,

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

ácido 5-amino-2-{[1-(4-hidroxiciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil}valérico,

ácido 5-amino-2-{[1-(4-hidroxi-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil}valérico,

ácido 5-amino-2-{[1-(3-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil}valérico,

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

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

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

ácido 2-[(1-adamantan-2-il-1H-imidazol-4-il)metil]-5-aminovalérico,

ácido 5-amino-2-{[1-(4-fenoxiciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil}valérico,

5-amino-2-{[1-(4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil}valerato de bencilo,

ácido 2-{[1-(4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil}-5-(L-fenilalanilamino)valérico,

ácido 2-{[1-(4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil}-5-(L-norleucilamino)valérico,

ácido 2-{[1-(4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil}-5-({[(5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi]carbonil}amino)valérico,

ácido 5-({[1-(isobutiriloxi)etoxi]carbonil}amino)-2-{[1-(4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil}valérico,

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

ácido 5-({[1-(2,2-dimetilpropanoiloxi)etoxi]carbonil}amino)-2-{[1-(4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil}valérico,

ácido 5-[({1-[(ciclohexilcarbonil)oxi]etoxi}carbonil)amino]-2-{[1-(4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil}valérico,

ácido 2-(2-aminoetoxi)-3-[1-(4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]propiónico,

ácido 2-[(1R)-2-amino-1-metiletoxi]-3-[1-(4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]propiónico, y

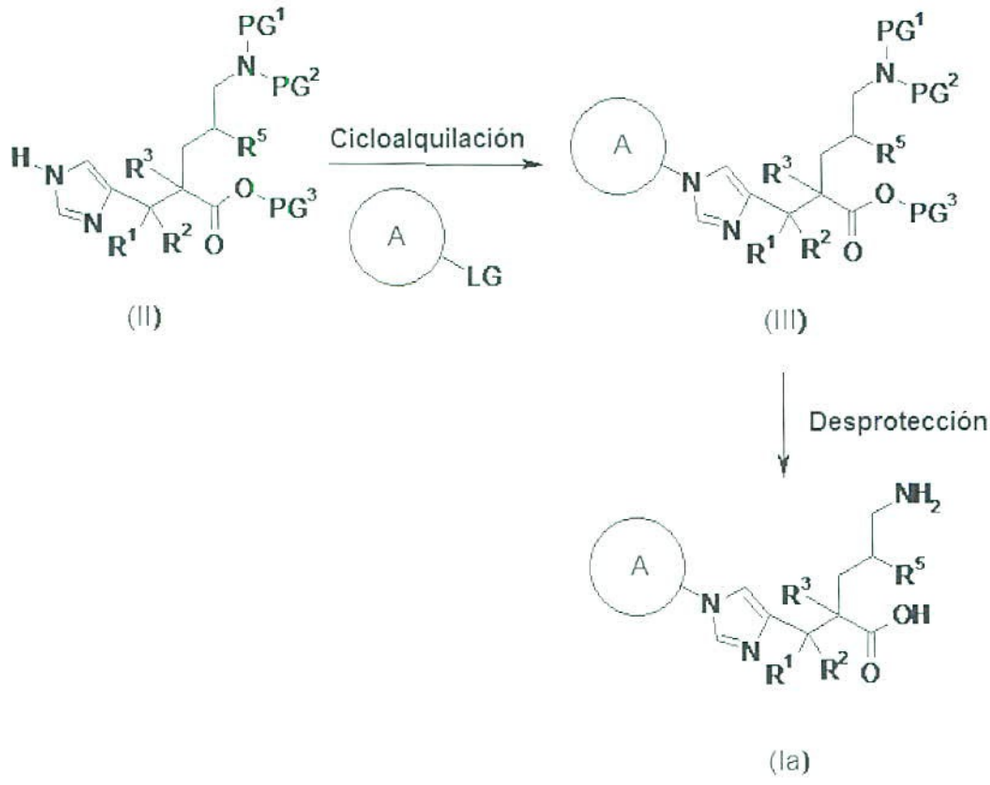
ácido 2-[(3S)-3-aminopirrolidin-1-il]-3-[1-(4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]propiónico.

A continuación, se describirán procedimientos de producción típicos del compuesto de la presente invención. Sin embargo, de ninguna manera la presente invención se limita a estos procedimientos.

Procedimiento de producción 1

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

[Fórmula 30]



en donde A, R^1, R^2, R^3 y R^5 son como se definieron anteriormente; PG^1 representa un grupo protector para el grupo amino; PG^2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector para el grupo amino; PG^3 representa un grupo protector para el grupo carboxi; y A-LG representa un agente de alquilación o alcohol descrito más adelante.

De acuerdo con el presente procedimiento de producción, un átomo de nitrógeno en la porción de imidazol de un compuesto (II) es cicloalquilado para producir un compuesto (III), y los grupos protectores en el compuesto (III) pueden ser removidos adicionalmente para producir un compuesto (Ia).

La reacción de cicloalquilación es, por ejemplo, una reacción a través de la cual el compuesto (III) se forma a partir del compuesto (II) y un agente de alquilación A-LG

(LG representa un grupo saliente) en presencia de una base. Hidrocarburos acíclicos, cíclicos o aromáticos o un solvente aprótico polar, por ejemplo, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida o dietoxietano, o un solvente mixto de los mismos, puede usarse como un solvente de reacción. Por ejemplo, puede usarse carbonato de cesio o hidruro de sodio como una base. Un halogenuro de alquilo (por ejemplo, A-I o A-Br) o un éster de ácido sulfónico de un alcohol (por ejemplo, $A\text{-}OSO_2CH_3$ o $A\text{-}OSO_2CF_3$), puede usarse como un agente de alquilación.

Otro método de la reacción de cicloalquilación, es un método a través del cual el compuesto (II) y un alcohol A-LG (LG representa un grupo hidroxi) es condensado mediante una reacción de Mitsunobu para formar el compuesto (III). Un método que usa azodicarboxilato de dietilo (DEAD) y trifenilfosfina (Synthesis, 1981, p. 1) se conoce generalmente como una reacción de Mitsunobu. En este caso, es preferible un método que use (cianometilen)tributilfosforano (CMBP) o (cianometilen)trimetilfosforano (CMMP). La producción puede lograrse con relación a los siguientes documentos: 1) Tetrahedron Lett., 1995, Vol. 36, p. 2529; y 2) Tetrahedron Lett., 1996, Vol. 37, p. 2463.

Cualquier grupo protector utilizado usualmente como un grupo protector para grupos amino en la síntesis de compuestos orgánicos, en particular la síntesis de péptidos, puede usarse como un grupo protector para el grupo amino. Ejemplos específicos del mismo pueden incluir: grupos alcoxicarbonilo tales como grupos ter-butoxicarbonilo,

metoxicarbonilo y etoxicarbonilo: grupos arilmetoxicarbonilo tales como grupos benciloxicarbonilo, para-metoxibenciloxicarbonilo y para (u orto)-nitrobenciloxicarbonilo; grupos arilmetilo tales como grupos bencilo, 4-metoxibencilo y trifenilmetilo; grupos alcanoilo tales como grupos formilo y acetilo; grupos aroilo tales como un grupo benzoilo; y grupos arilsulfonilo tales como grupos 2,4-dinitrobencenosulfonilo y orto-nitrobencensulfonilo. Estos grupos protectores para el grupo amino pueden seleccionarse de acuerdo con, por ejemplo, las propiedades del compuesto cuyo grupo amino va a ser protegido. Para la remoción de los grupos protectores, pueden seleccionarse reactivos o condiciones de acuerdo con cada grupo protector.

Ejemplos del grupo protector para el grupo carboxi incluyen grupos éster de alquilo, arilo y arilalquilo. Estos grupos protectores para el grupo carboxi pueden seleccionarse de acuerdo con, por ejemplo, las propiedades del compuesto cuyo grupo carboxi va a ser protegido. Para la remoción de los grupos protectores, pueden seleccionarse reactivos o condiciones de acuerdo con cada grupo protector.

Ejemplos de referencias sobre la protección/desprotección de los grupos amino y carboxi pueden incluir Greene, T. W., Wuts, P.G.M., Protective Groups in Organic Synthesis (1999), 3a. ed., Wiley-Interscience.

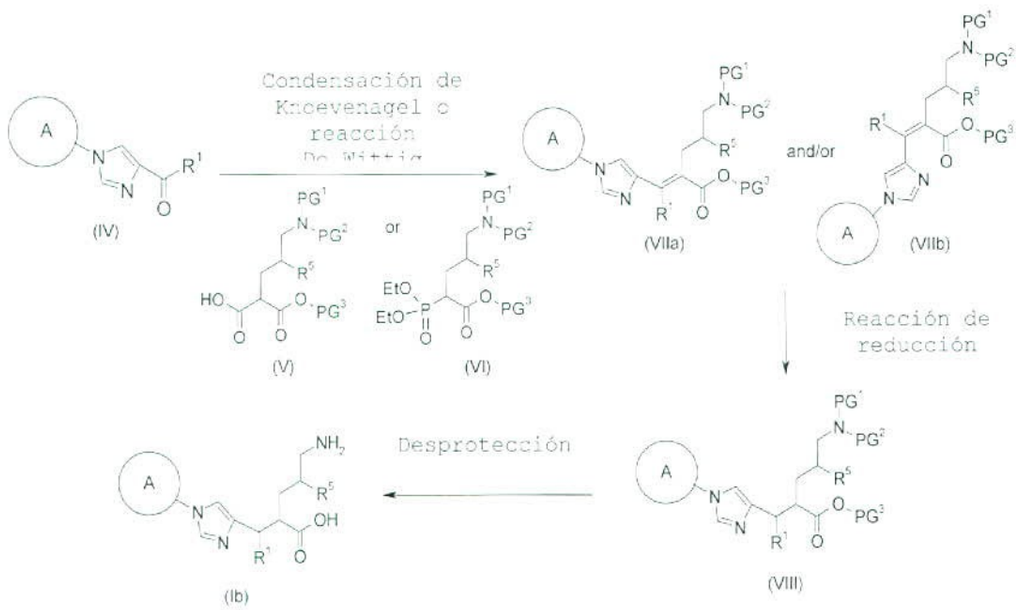
El compuesto (II) puede producirse mediante reacciones bien conocidas usando una sustancia comercialmente disponible o conocida. La producción puede lograrse con

relación a, por ejemplo, J. Med. Chem., 2007, Vol. 50, p. 6095.

Procedimiento de producción 2

El compuesto (I) de la presente invención puede producirse también mediante el siguiente procedimiento:

[Fórmula 31]



en donde A, R^1, R^5, PG^1, PG^2 y PG^3 son como se definieron anteriormente.

Los compuestos (VIIa) y/o (VIIb) pueden sintetizarse mediante una condensación de Knoevenagel o una reacción de Wittig, con un compuesto (IV) como un material de partida. La olefina de los compuestos (VIIa) y/o (VIIb) obtenidos es reducida para sintetizar un compuesto (VIII), y los grupos protectores en el compuesto (VIII) pueden ser removidos para producir un compuesto (Ib).

La condensación de Knoevenagel es, en este caso, una reacción a través de la cual un compuesto (V) que tiene metileno activo y el compuesto (IV) que tiene un grupo

carbonilo, son condensados en presencia de un catalizador de amina para formar los compuestos (VIIa) y/o (VIIb), los cuales son ésteres α,β-insaturados. La descarboxilación ocurre mediante calentamiento a temperatura ambiente o 100°C para formar el ácido carboxílico insaturado. Se usa generalmente piperidina como un catalizador. La producción puede lograrse con relación a los siguientes documentos: 1) Org. React. 1967, Vol. 15, p. 204; 2) Comprehensive Organic Synthesis, 1991, Vol. 2, p. 341; y 3) WO200878330.

La reacción de Wittig es, en este caso, una reacción a través de la cual un compuesto (VI) que tiene un grupo fosforilo y el compuesto (IV) que tiene un grupo carbonilo, se hacen reaccionar en presencia de una base para formar los compuestos (VIIa) y/o (VIIb), los cuales son ésteres α,β-insaturados. Hidruro de sodio, metóxido de sodio, carbonato de potasio, o similares, pueden usarse como una base. En forma alternativa, puede usarse una base tal como 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) o trietilamina en combinación con cloruro de litio. Pueden usarse alcoholes, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, sulfóxido de dimetilo, acetonitrilo, o similares, como un solvente. La temperatura de reacción puede seleccionarse como una temperatura adecuada para los substratos, y la reacción puede llevarse a cabo a -78°C hasta bajo condiciones de reflujo.

La reacción de reducción es, en este caso, una reacción a través de la cual los compuestos (VIIa) y/o (VIIb) son hidrogenados hasta el compuesto (VIII) usando un

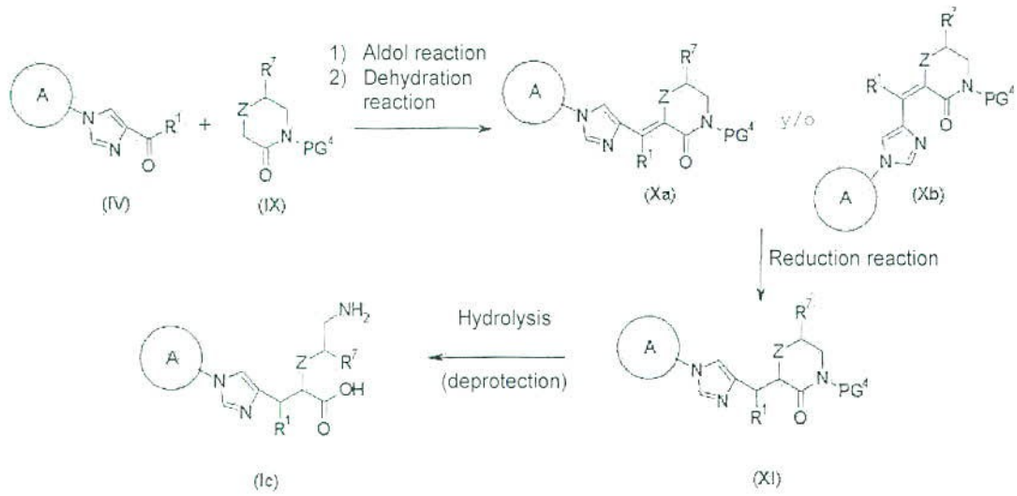
catalizador heterogéneo. Por ejemplo, agua, metanol, etanol, acetato de etilo o ácido acético pueden usarse como un solvente. Paladio-carbono (Pd/C), catalizador de Pearlman ($Pd(OH)_2$), níquel de Raney, catalizador de Adams (PtO_2), o similares, pueden usarse como un catalizador.

Los grupos protectores y su desprotección son como se describen en el procedimiento de producción 1.

Procedimiento de producción 3

El compuesto (I) de la presente invención puede producirse también mediante el siguiente procedimiento:

[Fórmula 32]



en donde A, R^1 y R^7 son como se definieron anteriormente; PG^4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector para el grupo amida; y Z representa un átomo de oxígeno o un grupo metileno.

El compuesto (IV) y un compuesto (IX) pueden ser sometidos a la reacción de un aldol y una reacción de deshidratación, para producir los compuestos (Xa) y/o (Xb). La olefina de los compuestos (Xa) y/o (Xb) obtenidos es

reducida para sintetizar un compuesto (XI), el cual puede ser hidrolizado entonces para producir un compuesto (Ic).

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

La reacción del aldol es, en este caso, una reacción a través de la cual el compuesto (IX) como un compuesto activo de CH y el compuesto (IV) que tiene un grupo carbonilo se unen entre sí en presencia de una base fuerte, para obtener un compuesto β-hidroxicarbonilo. Por ejemplo, un carbonato de un metal alcalino o un metal alcalinotérreo (por ejemplo, carbonato de sodio o carbonato de potasio), un alcóxido de metal alcalino (por ejemplo, etóxido de sodio o butóxido de potasio), un hidróxido de metal alcalino (por ejemplo, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio), un hidruro de metal alcalino (por ejemplo, hidruro de sodio o hidruro de potasio), o una base de metal orgánica tal como alquil litio (por ejemplo, n-butil litio), dialquilaminolitio (por ejemplo, diisopropilamida de litio) o bis sililamina (por ejemplo, hexametildisilazida de litio), pueden usarse como una base fuerte. Hidrocarburos acíclicos, cíclicos o aromáticos, alcoholes o un solvente aprótico polar, por ejemplo, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida o dietoxietano, o un solvente mixto de los mismos, pueden

usarse como un solvente de reacción. La temperatura de reacción puede ser aproximadamente -78°C a temperatura ambiente.

La reacción de deshidratación es una reacción a través de la cual un grupo hidroxi en el compuesto β-hidroxicarbonilo obtenido mediante la reacción del aldol, se trata con cloruro de metansulfonilo o cloruro de bencensulfonilo o similares a -78°C a 50°C en presencia de trietilamina en un solvente inerte, y entonces se trata además con una base para formar un compuesto (X). Ejemplos del solvente inerte incluyen: solventes de halogenuro de alquilo tales como diclorometano, cloroformo y tetracloruro de carbono; solventes de éter tales como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano y dioxano; solventes aromáticos tales como benceno y tolueno; y solventes de amida tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y N-metilpirrolidin-2-ona. Además de estos, solventes de sulfóxido tales como sulfóxido de dimetilo y sulfolano, solventes de cetona tales como acetona y metil etil cetona o acetonitrilo, o similares, pueden usarse en algunos casos. La base es de preferencia una base orgánica tal como piridina, 2,6-lutidina, colidina, 4-dimetilaminopiridina, trietilamina, N-metilmorfolina, diisopropiletilamina o 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU). En algunos casos, la reacción de deshidratación puede proceder bajo las condiciones de reacción del aldol.

La reacción de reducción puede llevarse a cabo de acuerdo con el método descrito en el procedimiento de producción 2.

La hidrólisis es una reacción a través de la cual el anillo de lactama del compuesto (XI) es hidrolizado con ácido para obtener el compuesto (Ic). Ejemplos de las condiciones de reacción específicas incluyen calentamiento a reflujo usando ácido clorhídrico concentrado. Véase la siguiente referencia: J. Org. Chem., 1996, Vol. 61, p. 4990.

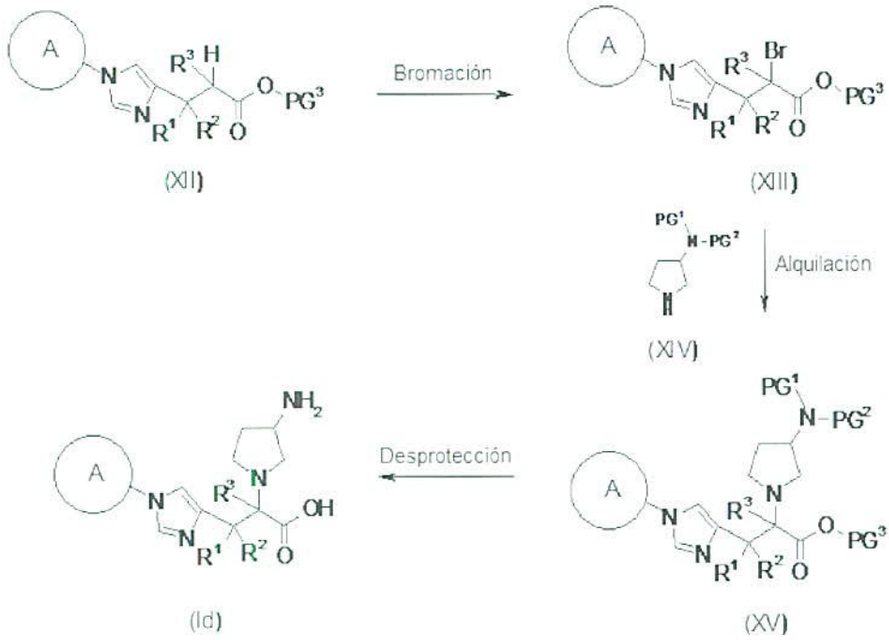
Cuando PG^4 es un grupo protector para el grupo amida que puede ser desprotegida bajo condiciones ácidas, la reacción de desprotección puede lograrse también bajo las condiciones mostradas anteriormente. Cuando es un grupo protector que no puede ser desprotegido bajo condiciones ácidas, pueden seleccionarse reactivos o condiciones de acuerdo con el grupo protector. Ejemplos de referencias sobre el mismo pueden incluir Greene, T. W., Wuts, P.G.M., Protective Groups in Organic Synthesis (1999), 3a. ed., Wiley-Interscience.

El compuesto (IX) puede producirse mediante reacciones bien conocidas usando una sustancia comercialmente disponible o conocida. La producción puede lograrse con relación a, por ejemplo, Org. Lett, 2009, Vol. 11, p. 5410.

Procedimiento de producción 4

El compuesto (I) de la presente invención puede producirse también mediante el siguiente procedimiento:

[Fórmula 33]



(XII) (XIII) (XIV) (Id) (XV)

en donde A, R^1, R^2, R^3, PG^1, PG^2 y PG^3 son como se definieron anteriormente.

Un compuesto (XII) es bromado para sintetizar un compuesto (XIII), y un compuesto (XIV) puede ser alquilado con el compuesto (XIII) como un agente de alquilación, para sintetizar un compuesto (XV). Grupos protectores en el compuesto (XV) obtenido pueden ser removidos para producir un compuesto (Id).

La reacción de bromación es una reacción a través de la cual la posición α de un grupo carbonilo en el compuesto (XII) es bromada selectivamente para obtener el compuesto (XIII). Para este propósito, el compuesto (XII) puede ser convertido temporalmente a éter de silil enol, y entonces tratado con bromo o N-bromosuccinimida (NBS), para obtener el compuesto de interés. La producción puede lograrse con relación al siguiente documento: Tetrahedron Asymmetry, 1995, Vol. 6, p. 2291.

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

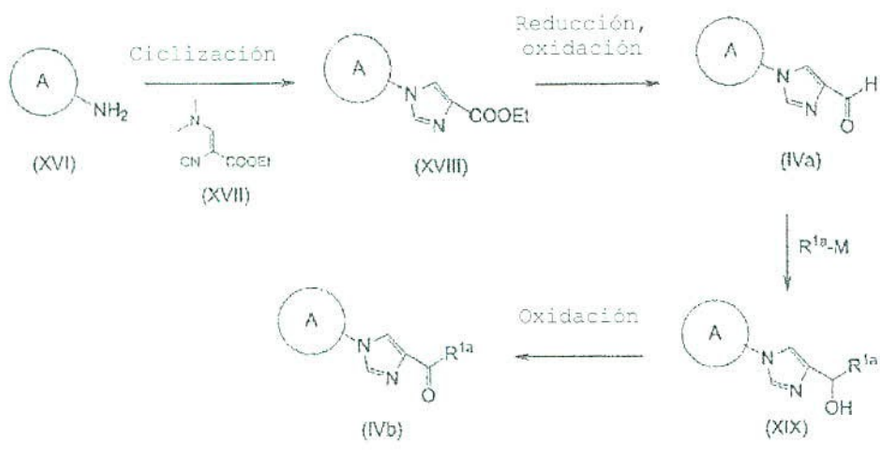
Los grupos protectores y su desprotección, son como se describen en el procedimiento de producción 1.

El compuesto (XIV) puede producirse mediante reacciones bien conocidas usando una sustancia comercialmente disponible o conocida.

Procedimiento de producción 5

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

[Fórmula 34]



en donde A es como se definió anteriormente; R^{1a} representa un grupo alquilo de C1 a C6; y M representa Li o MgBr, o similares.

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

El compuesto (XVIII) obtenido es reducido en un alcohol primario mediante reducción usando hidruro de metal en un solvente inerte, y el alcohol primario puede ser oxidado entonces en un aldehído para producir un compuesto (IVa). Ejemplos del hidruro de metal incluyen hidruro de litio-aluminio, borohidruro de litio, hidruro de sodio-bis(2-metoxietoxi)aluminio y borohidruro de sodio. Un método de oxidación conocido en la técnica, es decir, oxidación de PCC, oxidación de PDC, oxidación de Swern, oxidación de TPAP, oxidación de Dess-Martin, oxidación TEMPO, oxidación de Mukaiyama, o similares, puede usarse como un método de oxidación. Entre ellos, es preferible la oxidación TEMPO. La producción puede lograrse con relación al siguiente documento: Org. Lett. 2003, Vol. 5, p. 285.

En forma alternativa, el compuesto (XVIII) puede ser convertido también directamente hasta el compuesto (IVa),

llevando a cabo la reacción a una baja temperatura usando un hidruro de metal adecuado. En este caso, ejemplos del hidruro de metal incluyen hidruro de diisobutilaluminio.

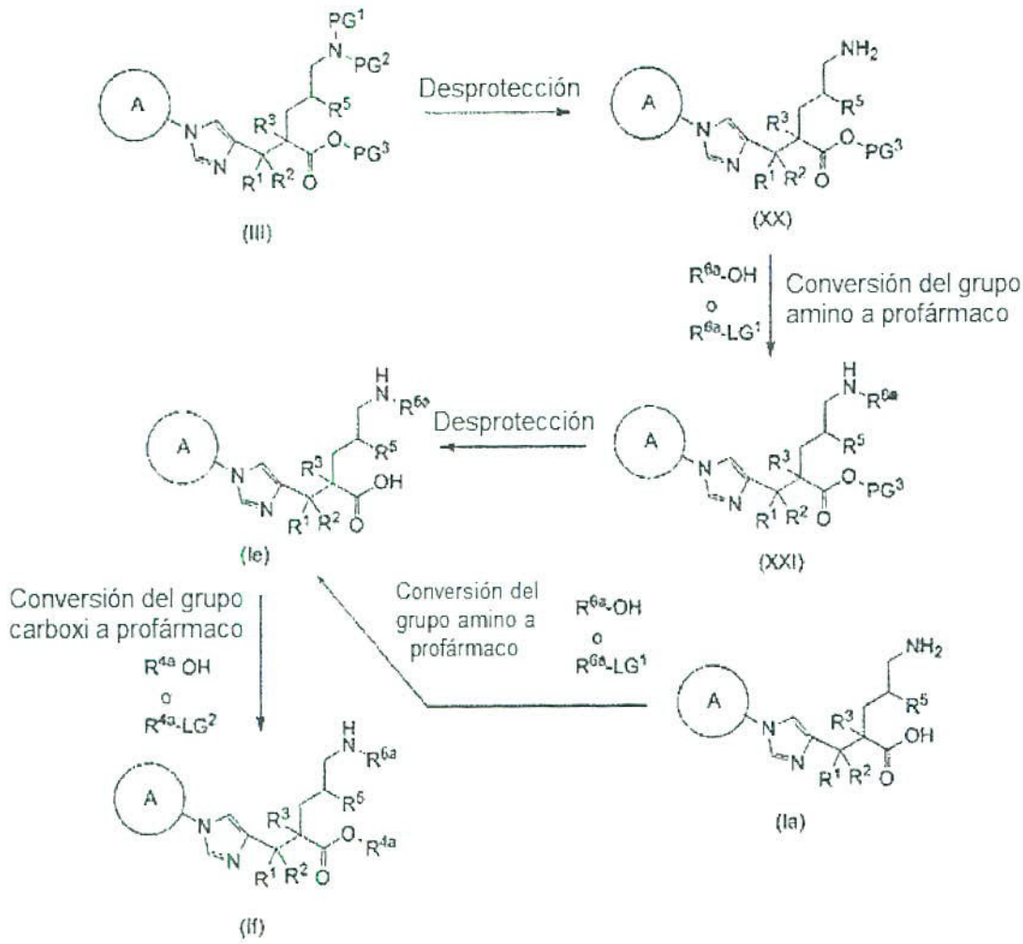
El compuesto (IVa) obtenido puede tratarse con un compuesto de litio orgánico o magnesio orgánico R^{1a}-M, para obtener un compuesto (XIX). Ejemplos del compuesto de litio orgánico o el compuesto de magnesio orgánico pueden incluir: un alquil litio tal como metil litio, etil litio, n-propil litio, n-butil litio, isobutil litio, sec-butil litio, ter-butil litio, n-pentil litio, isopentil litio y neopentil litio; y un alquil magnesio tal como bromuro de metil magnesio, bromuro de etil magnesio, bromuro de propil magnesio, bromuro de isopropil magnesio, bromuro de n-butil magnesio, bromuro de isobutil magnesio, bromuro de sec-butil magnesio, bromuro de ter-butil magnesio y yoduro de metil magnesio. Hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, tolueno o benceno), hidrocarburos alifáticos lineales o cíclicos (por ejemplo, propano, butano, pentano, hexano, heptano o ciclohexano) o un solvente de éter (por ejemplo, éter dietílico o tetrahidrofurano), o similares, pueden usarse como un solvente de reacción. La temperatura de reacción es de preferencia de -78°C a temperatura ambiente. A partir del compuesto (XIX) obtenido, puede producirse un compuesto (IVb) mediante un método de oxidación conocido en la técnica. Oxidación de PCC, oxidación de PDC, oxidación de Swern, oxidación de TPAP, o similares, pueden usarse como un método de oxidación. Por ejemplo, puede sintetizarse carbonilo a partir de alcohol a través de una reacción de oxidación

basada en la oxidación de TPAP con relación a Synthesis, 1994, p. 639.

Procedimiento de producción 6

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

[Fórmula 35]



en donde A, R^1, R^2, R^3, R^5, PG^1, PG^2 y PG^3 son como se definieron anteriormente; R^{4a} y R^{6a} representan grupos de profármaco; y LG^1 y LG^2 representan grupos salientes.

El grupo protector para el grupo amino en el compuesto (III) obtenido mediante el procedimiento de producción 1 puede ser removido para obtener un compuesto (XX). El grupo amino del compuesto (XX) es convertido a un profármaco para sintetizar un compuesto (XXI), y el grupo protector para el grupo carboxi en el compuesto (XXI) puede ser removido para producir un compuesto (Ie) en la forma de un profármaco.

Además, el compuesto (Ie) puede producirse directamente convirtiendo el compuesto (Ia) a un profármaco.

El grupo carboxi del compuesto (Ie) obtenido puede ser convertido adicionalmente a un profármaco para producir un compuesto (If).

Para los grupos protectores y su desprotección, pueden seleccionarse grupos protectores como se describe en el procedimiento de producción 1, y reactivos o condiciones adecuados para cada grupo protector pueden seleccionarse para el desdoblamiento (desprotección) de los grupos protectores.

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

En otro método de la conversión del grupo amino a un profármaco, el compuesto (XX) y un compuesto de éster activo R^{6a}-LG^1 pueden ser condensados para obtener el compuesto (XXI). Ejemplos de LG^1 incluyen grupos p-nitrofeniloxi, pentafluorofeniloxi y cloro. Puede usarse un

método para la reacción de condensación de una amina y un éster activo usado en la síntesis de péptidos usual.

El compuesto (Ia) puede ser condensado también con R^{6a}-OH o R^{6a}-LG^1 de la misma manera como en el método anterior, para producir directamente el compuesto (Ie).

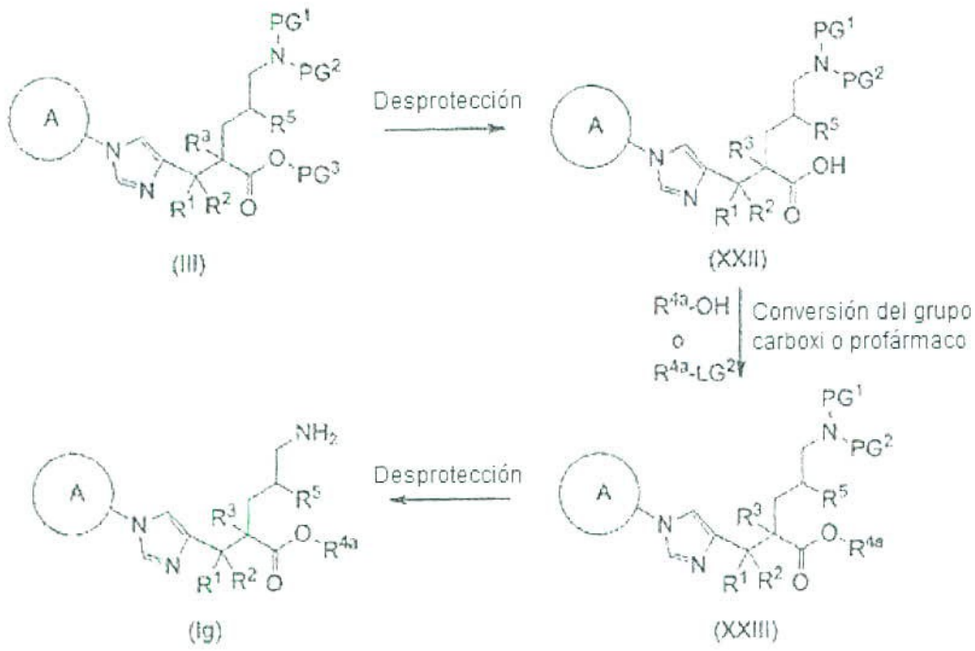
La conversión del grupo carboxi a un profármaco, es una reacción a través de la cual el compuesto (Ie) y un compuesto alcohol R^4-OH son condensados para obtener el compuesto (If). Puede usarse N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), N,N'-diisopropilcarbodiimida (DIC), o similares, como un agente de condensación.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

En otro método de la conversión del grupo carboxi a un profármaco, el compuesto (Ie) y un compuesto R^{4a}-LG^2, el cual es un agente de alquilación, pueden hacerse reaccionar bajo condiciones básicas para obtener el compuesto (If). En este caso, ejemplos de LG^2 incluyen grupos yodo y bromo. En forma alternativa, puede usarse un éster de ácido sulfónico de un alcohol (por ejemplo, R^{4a}-OSO_2CH_3 o R^{4a}-OSO_2CF_3) como R^{4a}-LG^2. Agua, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida o dietoxietano, o similares, o un solvente mixto de los mismos, puede usarse como un solvente de reacción. Por ejemplo, puede usarse como una base un carbonato de un metal alcalino o metal alcalinotérreo tal como carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio o bicarbonato de potasio.

Procedimiento de producción 7

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

[Fórmula 36]



en donde A, R^1, R^2, R^3, R^{4a}, R^5, PG^1, PG^2, PG^3 y LG^2 son como se definieron anteriormente.

El grupo protector del grupo carboxi en el compuesto (III) obtenido en el procedimiento de producción 1, puede ser removido para producir un compuesto (XXII). Posteriormente, un grupo de profármaco es introducido en el grupo carboxi del compuesto (XXII), y el grupo protector de su grupo amino puede ser removido para producir un compuesto (Ig) en la forma de un profármaco.

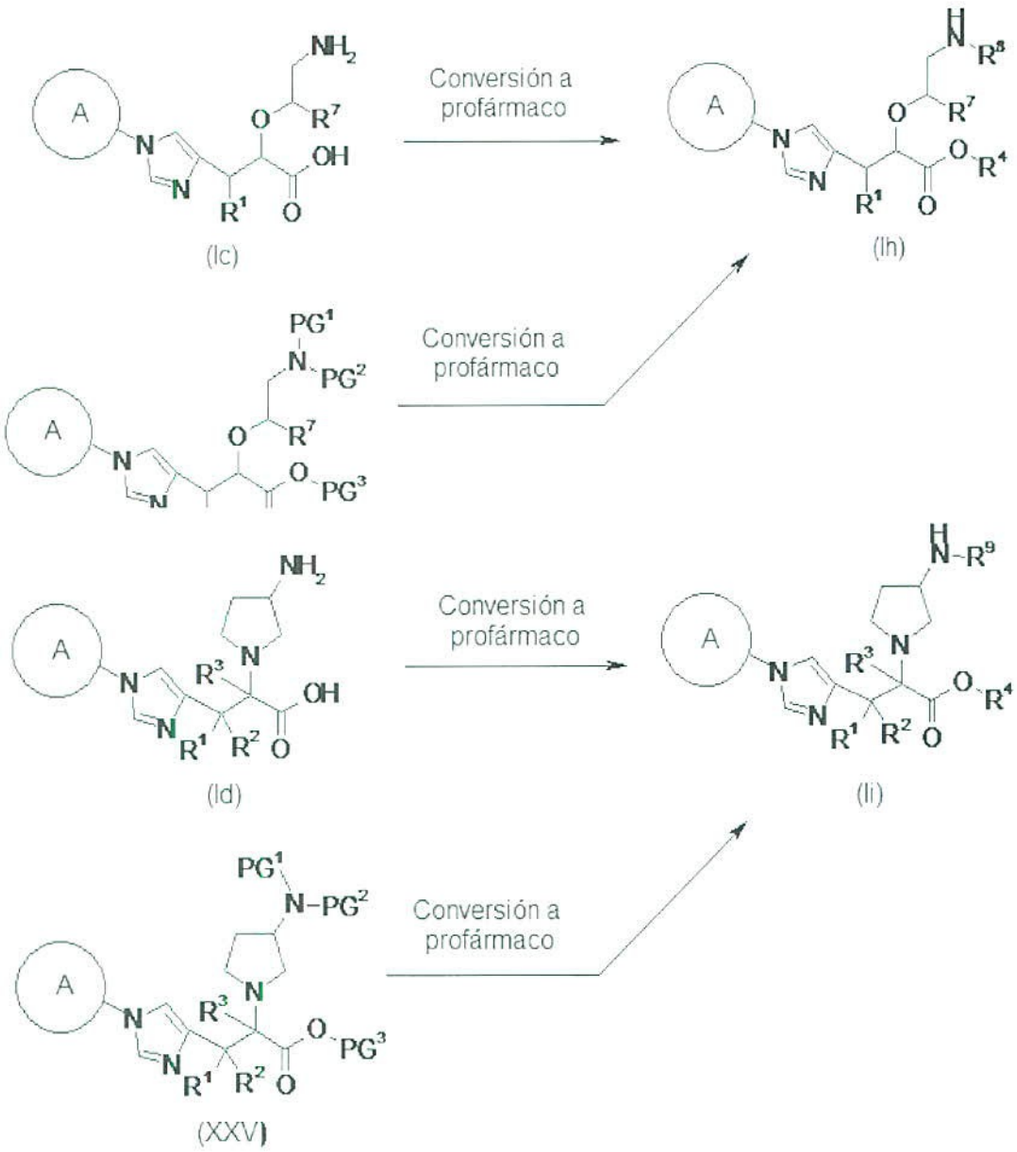
Para los grupos protectores y su desprotección, pueden seleccionarse grupos protectores como se describe en el procedimiento de producción 1, y reactivos o condiciones adecuados para cada grupo protector pueden seleccionarse para el desdoblamiento (desprotección) de los grupos protectores.

La conversión del grupo carboxi a un profármaco puede llevarse a cabo con relación al método descrito en el procedimiento de producción 6.

Procedimiento de producción 8

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

[Fórmula 37]



en donde A, R^1, R^2, R^3, R^4, R^7, R^8, R^9, PG^1, PG^2 y PG^3 son como se definieron anteriormente, siempre que R^4 y R^8 no sean simultáneamente un átomo de hidrógeno.

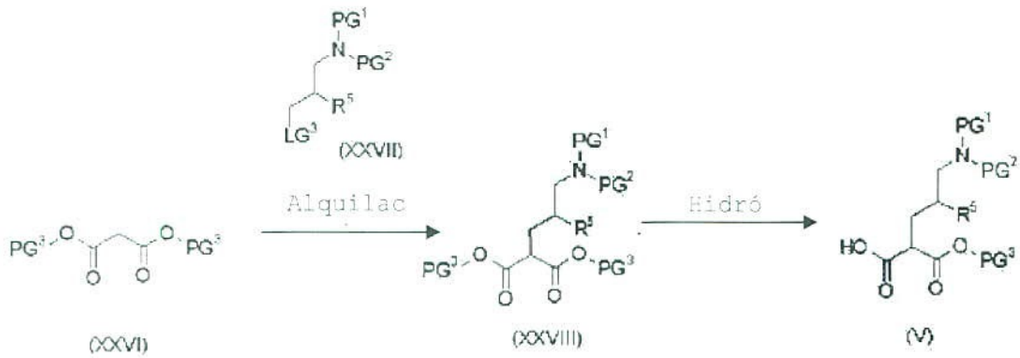
Un compuesto (Ih) o (Ii) en la forma de un profármaco puede producirse a partir de los compuestos (Ic), (XXIV), (Id) y (XXV), de la misma manera como en el procedimiento de producción 6 ó 7.

El compuesto (XXIV) y el compuesto (XXV) pueden producirse introduciendo un grupo protector en los compuestos

intermediarios sintéticos o productos finales ejemplificados en los procedimientos de producción 3 y 4.

Procedimiento de producción 9

[Fórmula 38]



en donde R^5, PG^1, PG^2 y PG^3 son como se definieron anteriormente; y LG^3 representa un grupo saliente.

La reacción de alquilación es una reacción a través de la cual el diéster de ácido malónico (XXVI) es alquilado en presencia de una base usando un compuesto (XXVII) que está disponible comercialmente, o puede producirse mediante reacciones bien conocidas. Por ejemplo, puede usarse como una base un hidróxido de metal alcalino, un hidruro de metal alcalino, un carbonato de un metal alcalino o metal alcalinotérreo, o un alcóxido de metal alcalino (por ejemplo, carbonato de sodio, carbonato de potasio, etóxido de sodio, butóxido de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidruro de sodio o hidruro de potasio), o una base de metal orgánica tal como alquil litio (por ejemplo, n-butil litio), dialquilaminolitio (por ejemplo, diisopropilamida de litio) o una base de metal alcalino de bis sililamina (por ejemplo, hexametildisilazida de litio). Además, ejemplos de

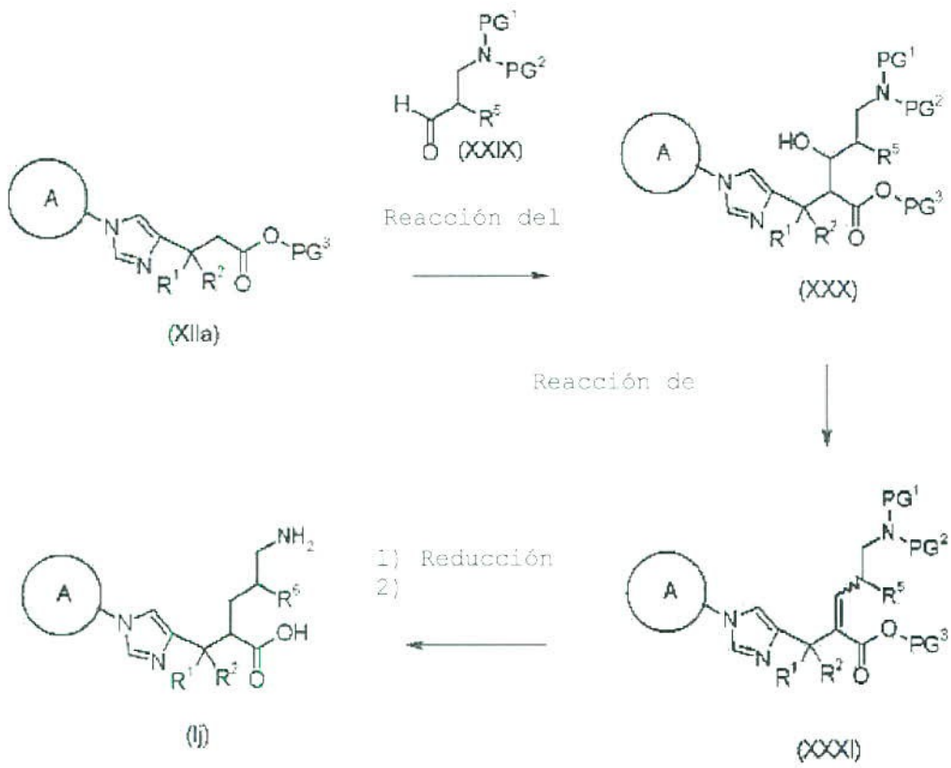
LG^3 pueden incluir: átomos de halógeno tales como cloro, bromo y yodo; y grupos alquilsulfoniloxi o arilsulfoniloxi tales como mesilato, tosilato y triflato.

La hidrólisis es una reacción a través de la cual el compuesto (XXVIII) es hidrolizado en presencia de una base, para producir el compuesto (V). Ejemplos de la base pueden incluir un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio. Puede usarse como un solvente de reacción un solvente prótico (por ejemplo, metanol, etanol o agua), un solvente de éter aprótico (por ejemplo, tetrahidrofurano, dioxano o 1,2-dimetoxietano) o un solvente mixto de dos o más de los mismos combinados a cualquier relación.

El compuesto (VI) puede producirse mediante reacciones bien conocidas usando una sustancia disponible comercialmente o conocida. La producción puede lograrse con relación a, por ejemplo, J. Med. Chem., 2007, Vol. 50, p. 6095.

Procedimiento de producción 10

[Fórmula 39]



en donde A, R^1, R^2, R^5, PG^1, PG^2 y PG^3 son como se definieron anteriormente.

Un compuesto (XIIa) y un compuesto (XXIX) son sometidos a la reacción de un aldol para producir un compuesto (XXX), y el compuesto (XXX) obtenido puede ser sometido a reacción de deshidratación, para producir un compuesto (XXXI). Posteriormente, la porción olefina es reducida, y el grupo protector puede ser removido para producir un compuesto (Ij).

La reacción del aldol es, en este caso, una reacción a través de la cual el compuesto (XIIa) como un compuesto activo de CH y el compuesto (XXIX) que contiene un grupo carbonilo, se unen entre sí en presencia de una base fuerte para formar un compuesto (XXX). Por ejemplo, puede usarse como una base fuerte un carbonato de un metal alcalino

o metal alcalinotérreo (por ejemplo, carbonato de sodio o carbonato de potasio), un alcóxido de metal alcalino (por ejemplo, etóxido de sodio o butóxido de potasio), un hidróxido de metal alcalino (por ejemplo, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio), un hidruro de metal alcalino (por ejemplo, hidruro de sodio o hidruro de potasio) o una base de metal orgánica tal como alquil litio (por ejemplo, n-butil litio), dialquilaminolitio (por ejemplo, diisopropilamida de litio) o bis sililamina (por ejemplo, hexametildisilazida de litio). Hidrocarburos acíclicos, cíclicos o aromáticos, alcoholes o un solvente aprótico polar, por ejemplo, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida o dietoxietano, o un solvente mixto de los mismos, pueden usarse como un solvente de reacción. La temperatura de reacción es aproximadamente -78°C a temperatura ambiente.

La reacción de deshidratación es una reacción a través de la cual un grupo hidroxi en el compuesto (XXX) es convertido a éster de ácido sulfónico mediante tratamiento con cloruro de metansulfonilo o cloruro de bencensulfonilo o similares, a -78°C a 50°C en presencia de trietilamina en un solvente inerte, y entonces tratado adicionalmente con una base para formar un compuesto (XXXI). Ejemplos del solvente inerte incluyen: solventes de halogenuro de alquilo tales como cloruro de metileno, cloroformo y tetracloruro de carbono; solventes de éter tales como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano y dioxano; solventes aromáticos tales como benceno y tolueno; y solventes de amida tales como N,N-

dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y N-metilpirrolidin-2-ona. Además de estos, pueden usarse en algunos casos solventes de sulfóxido tales como sulfóxido de dimetilo y sulfolano, solventes de cetona tales como acetona y metil etil cetona, o acetonitrilo, o similares. Puede usarse como una base piridina, 2,6-lutidina, colidina, 4-dimetilaminopiridina, trietilamina, N-metilmorfolina, diisopropiletilamina o 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU). En algunos casos, la reacción de deshidratación puede proceder durante la reacción del aldol.

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

Cuando los compuestos de interés o intermediarios en estos procedimientos de producción 1 a 10 son mezclas isoméricas (por ejemplo, estereoisoméricas), cada isómero puede separarse y puede purificarse adecuadamente mediante cromatografía de presión media preparativa, CLAR, o similares, usando una columna ópticamente activa, o similares.

Cuando el compuesto de la presente invención representado por la fórmula general (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, o un intermediario de producción del mismo tiene carbono asimétrico, sus isómeros

ópticos están presentes. A partir de estos isómeros ópticos, cada isómero puede separarse y purificarse mediante un método convencional tal como cristalización fraccional (resolución de sales), usando recristalización con un solvente o cromatografía en columna adecuado. Ejemplos de referencias sobre un método de resolución de mezclas racémicas en isómeros ópticos pueden incluir J. Jacques *et al.*, "Enantiomers, Racemates and Resolution, John Wiley and Sons, Inc.".

El derivado de imidazol sustituido con cicloalquilo de la presente invención tiene excelente actividad inhibidora de TAFIa, y tiene buena absorbibilidad oral, excelente disposición tal como retención en la sangre y estabilidad metabólica, y alta seguridad. Por lo tanto, el derivado de imidazol sustituido con cicloalquilo de la presente invención es útil como un fármaco farmacéutico, y en particular útil como un fármaco terapéutico para infarto al miocardio, angina de pecho, síndrome coronario agudo, infarto cerebral, trombosis de venas profundas, embolia pulmonar, oclusión arterial periférica, sepsis, síndrome de coagulación intravascular diseminada, fibrosis pulmonar, o similares. Además, es útil como un fármaco terapéutico para una enfermedad derivada de tromboembolia. Además, es útil como un fármaco farmacéutico para mejorar las funciones de un órgano después de trasplante. El compuesto de la presente invención es también útil como un fármaco terapéutico para enfermedades arteriales coronarias después de cirugía (angioplastía coronaria transluminal percutánea), trasplante o reemplazo de

un sustituto vascular (vaso sanguíneo autólogo o artificial), o restenosis/reoclusión causada por la implantación de un stent. Además, es útil para la prevención de la formación de trombos causada por un catéter vascular (catéter residente para diálisis), un circulador sanguíneo extracorpóreo, y el revestimiento de un vaso sanguíneo artificial o el llenado del mismo con una solución inhibidora de TAFIa, y para la promoción de la trombólisis. Es también útil como un fármaco terapéutico para aterotrombosis o fibrosis (fibrosis pulmonar tal como enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis después de cirugía oftálmica, etc.).

El compuesto de la presente invención representado por la fórmula general (I) tiene un grupo básico tal como un grupo amino, y puede producirse por lo tanto en una sal ácida de adición con un ácido farmacológicamente aceptable. Ejemplos de dicha sal pueden incluir: hidrohalogenuros tales como fluorhidrato, clorhidrato, bromhidrato y yodhidrato; sales de ácido inorgánicas tales como nitrato, perclorato, sulfato y fosfato; alcansulfonatos inferiores tales como metansulfonato, trifluorometansulfonato y etansulfonato; arilsulfonatos tales como bencensulfonato y p-toluensulfonato; sales de ácido orgánicas tales como acetato, malato, fumarato, succinato, citrato, tartrato, oxalato y maleato; y sales de aminoácidos tales como ornitato, glutamato y aspartato. Los hidrohalogenuros o arilsulfonatos son preferibles; el clorhidrato, bencensulfonato o p-toluensulfonato es más preferible; el bencensulfonato o p-

toluensulfonato es aún más preferible; y el p-toluensulfonato es particularmente preferible.

Además, el compuesto representado por la fórmula general (I) tiene un grupo ácido tal como un grupo carboxi y puede formar por lo tanto, en general, una sal básica de adición. Ejemplos de la sal farmacológicamente aceptable pueden incluir: sales de metal alcalino tales como sales de sodio, sales de potasio y sales de litio; sales de metal alcalinotérreo tales como sales de calcio y sales de magnesio; sales inorgánicas tales como sales de amonio; sales de amina orgánicas tales como sales de dibencilamina, sales de morfolina, sales de éster de alquilfenilglicina, sales de etilendiamina, sales de N-metilglucamina, sales de dietilamina, sales de trietilamina, sales de ciclohexilamina, sales de diciclohexilamina, sales de N,N'-dibenciletilendiamina, sales de dietanolamina, sales de N-bencil-N-(2-feniletoxi)amina, sales de piperazina, sales de tetrametilamonio y sales de tris(hidroximetil)aminometano; y sales de aminoácidos tales como sales de arginina.

El compuesto de la presente invención representado por la fórmula general (I) o la sal farmacológicamente aceptable del mismo, puede estar presente en una forma libre o de solvato. Estos solvatos son también abarcados en el alcance de la presente invención. El solvato no es particularmente limitado, en tanto sea farmacológicamente aceptable. Específicamente, hidratos, etanolatos, o similares, son preferibles; y los hidratos son más preferibles. Además, el compuesto de la presente invención

representado por la fórmula general (I) contiene un átomo de nitrógeno. Este átomo de nitrógeno puede estar en forma de un N-óxido. Estas formas de solvato o de N-óxido son también abarcadas en el alcance de la presente invención.

El compuesto de la presente invención representado por la fórmula general (I) o la sal farmacológicamente aceptable del mismo, y el intermediario de producción del compuesto de la presente invención pueden incluir varios isómeros, tales como isómeros geométricos (por ejemplo, formas cis y trans) e isómeros ópticos (formas R y S), dependiendo de los tipos o combinaciones de sustituyentes. El compuesto de la presente invención abarca todos estos isómeros, estereoisómeros e incluso mezclas de estos isómeros y estereoisómeros a cualquier relación, a menos que se especifique de otra manera.

Además, el compuesto de la presente invención o la sal farmacológicamente aceptable del mismo puede contener también relaciones no naturales de isótopos atómicos de uno o más de los átomos que constituyen dicho compuesto. Ejemplos de los isótopos atómicos incluyen deuterio (^{2}H), tritio (^{3}H), carbono 13 (^{13}C), carbono 14 (^{14}C), nitrógeno 15 (^{15}N), cloro 37 (^{37}Cl) y yodo 125 (^{125}I). Además, el compuesto puede ser marcado radiactivamente con un radioisótopo, por ejemplo, tritio (^{3}H), yodo 125 (^{125}I) o carbono 14 (^{14}C). El compuesto marcado radiactivamente es útil como un agente terapéutico o preventivo, un reactivo de investigación, por ejemplo, un reactivo de prueba, y un agente de diagnóstico, por ejemplo, un agente de formación de imágenes de diagnóstico *in vivo*.

Todas las variantes isotópicas del compuesto de la presente invención son abarcadas en el alcance de la presente invención, sin tener en cuenta si son radiactivas o no.

Además, la presente invención abarca también un "compuesto de profármaco farmacéuticamente aceptable" que es convertido a través de reacción con una enzima, ácido gástrico, o similares, bajo condiciones fisiológicas *in vivo*, en el compuesto (I) que sirve como un ingrediente activo de una composición farmacéutica de la presente invención, es decir, un compuesto que es convertido en el compuesto (I) a través de oxidación enzimática, reducción, hidrólisis, o similares, o un compuesto que es convertido en el compuesto (I) a través de hidrólisis, o similares, causada por ácido gástrico, o similares.

El compuesto de la fórmula general (I) de la presente invención o la sal farmacológicamente aceptable del mismo, puede formar una pluralidad de cristales (polimorfos de cristal) que difieren en estructura interna y propiedades fisicoquímicas, dependiendo de las condiciones de reacción y las condiciones de cristalización. Cada uno de estos cristales o una mezcla de los mismos, a cualquier relación, es abarcado en la presente invención. Asimismo, el compuesto de la fórmula general (I) o la sal farmacológicamente aceptable del mismo puede estar presente como una mezcla de sólidos cristalinos y sólidos amorfos. Una mezcla del mismo a cualquier relación, es abarcada en la presente invención. Específicamente, el contenido de una forma de cristal particular de la presente invención es de preferencia de 50%

o más, más preferiblemente de 80% o más, aún más preferiblemente de 90% o más, en particular de preferencia de 95% o más, más preferiblemente de 97% o más.

En la presente invención, los cristales se refieren a un sólido que tiene repeticiones regulares tridimensionales de átomos (o poblaciones de los mismos) que constituyen la estructura interna, y son discriminados de los sólidos amorfos, los cuales no tienen dicha estructura interna regular. Si un cierto sólido es cristalino o no, puede examinarse mediante un método cristalográfico bien conocido (por ejemplo, cristalografía de rayos X de polvos o calorimetría de barrido diferencial). Por ejemplo, el cierto sólido es sometido a cristalografía de rayos X de polvos, usando rayos X obtenidos mediante radiación Kα de cobre. Se determina que el sólido es cristalino, cuando se observa un pico distintivo en su patrón de difracción de rayos X, o se determina que es amorfo cuando no se observa un pico distintivo en el mismo. Cuando el pico puede ser leído, pero no es distintivo (por ejemplo, el pico es amplio), se determina que el sólido son cristales que tienen un bajo grado de cristalinidad. Dichos cristales que tienen un bajo grado de cristalinidad son abarcados en los cristales de la presente invención.

En la cristalografía de polvos que usa rayos Kα de cobre, una muestra es usualmente irradiada con rayos Kα de cobre (en los cuales los rayos Kα1 y Kα2 no están separados). El patrón de difracción de rayos X puede obtenerse analizando

la difracción derivada de los rayos Kα, y puede obtenerse también analizando sólo la difracción derivada de los rayos Kα1 colectada de la difracción derivada de los rayos Kα. En la presente invención, el patrón de difracción de rayos X de polvos obtenido mediante la radiación Kα abarca un patrón de difracción de rayos X obtenido analizando la difracción derivada de los rayos Kα, y un patrón de difracción de rayos X obtenido analizando la difracción derivada de los rayos Kα1, y es de preferencia un patrón de difracción de rayos X obtenido analizando la difracción derivada de los rayos Kα1.

Los cristales de tipo I de anhidrato de p-toluensulfonato de ácido (2S)-5-amino-2-{[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil}valérico de la presente invención, pueden ser cristales que exhiben picos principales a espaciamientos interplanares d de 23.9, 11.9, 4.5, 4.3 y 3.6 angstroms en un patrón de difracción de rayos X de polvos obtenido mediante la radiación Kα de cobre, por ejemplo, como se muestra en la figura 1.

Los cristales de tipo II de monohidrato de p-toluensulfonato de ácido (2S)-5-amino-2-{[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil}valérico de la presente invención, pueden ser cristales que exhiben picos principales a espaciamientos interplanares d de 22.9, 5.0, 4.9, 4.7 y 4.0 angstroms en un patrón de difracción de rayos X de polvos obtenido mediante la radiación Kα de cobre, por ejemplo, como se muestra en la figura 3.

En el patrón de difracción de rayos X de polvos de la figura 1 ó 3 más adelante, la ordenada representa la intensidad de difracción [conteo/segundo (cps)], y la abscisa representa los ángulos de difracción 2θ (grados). Además, los espaciamientos interplanares d (angstroms) pueden calcularse de acuerdo con la fórmula $2d\text{sen}\theta = n\lambda$, en donde n = 1. En esta fórmula, la longitud de onda λ de los rayos Kα es de 1.54 angstroms, y la longitud de onda λ de los rayos Kα1 es de 1.541 angstroms. Las posiciones e intensidades relativas de los picos en los espaciamientos interplanares d pueden variar un poco, dependiendo de las condiciones de medición, etc. De esta manera, la identidad de la forma de un cristal debe reconocerse adecuadamente con relación al patrón entero de un espectro, aún cuando los espaciamientos interplanares d difieran ligeramente de los esperados.

Se llevó a cabo el análisis térmico (TG/DTA) en las figuras 2 y 4 mediante medición a una tasa de calentamiento de 10°C/min bajo una corriente de 200 mL/min de nitrógeno seco.

Una composición farmacéutica que contiene al compuesto de la presente invención representado por la fórmula general (I) o la sal farmacológicamente aceptable del mismo, puede prepararse de acuerdo con varios métodos de formulación utilizados usualmente seleccionando una preparación adecuada de acuerdo con un método de administración.

La composición farmacéutica que comprende el compuesto de la presente invención representado por la fórmula general (I) o la sal farmacológicamente aceptable del mismo como un ingrediente principal, cuando se administra a un mamífero (en particular, un humano), puede administrarse sistémicamente o localmente a través de una vía oral o parenteral.

Ejemplos de formas orales de fármacos farmacéuticos, incluyen tabletas, píldoras, polvos, gránulos, cápsulas, soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes y elíxires. Estas formas de fármacos farmacéuticos se preparan usualmente como una composición farmacéutica que contiene al compuesto de la presente invención representado por la fórmula general (I) o la sal farmacológicamente aceptable del mismo, como un ingrediente principal mezclado con aditivos farmacéuticamente aceptables tales como diluyentes, excipientes o vehículos. La preparación de la composición farmacéutica puede llevarse a cabo de acuerdo con un método convencional usando diluyentes, excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables, u otros aditivos adecuadamente seleccionados de acuerdo con la necesidad de aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, agentes entumecedores, auxiliares de entumecimiento, agentes de recubrimiento, plastificadores, estabilizadores, antisépticos, antioxidantes, agentes colorantes, agentes solubilizadores, agentes de suspensión, agentes emulsificantes, edulcorantes, conservadores, reguladores de pH, humectantes, etc. farmacéuticamente aceptables adecuados arbitrarios.

Ejemplos de formas parenterales de fármacos farmacéuticos incluyen inyecciones, ungüentos, geles, cremas, emplasto, parches, aerosoles, inhalantes, rocíos, gotas oculares, gotas nasales y supositorios. Estas formas de fármacos farmacéuticos se preparan usualmente como una composición farmacéutica que contiene al compuesto de la presente invención representado por la fórmula general (I) o la sal farmacológicamente aceptable del mismo, como un ingrediente principal mezclado con aditivos farmacéuticamente aceptables tales como diluyentes, excipientes o vehículos. La preparación de la composición farmacéutica puede llevarse a cabo de acuerdo con un método convencional usando diluyentes, excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables, u otros aditivos adecuadamente seleccionados de acuerdo con la necesidad de estabilizadores, antisépticos, agentes de solubilización, humectantes, conservadores, antioxidantes, sabores, agentes gelificantes, agentes neutralizantes, reguladores de pH, agentes de tonicidad, agentes tensoactivos, agentes colorantes, agentes reguladores de pH, espesantes, agentes mojantes, llenadores, promotores de absorción, agentes de suspensión, aglutinantes, etc. farmacéuticamente aceptables adecuados arbitrarios.

Ejemplos de referencias sobre los excipientes farmacéuticamente aceptables pueden incluir "Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2a. edición, (1994), editado por A. Wade y P. J. Weller".

Además, ejemplos de referencias sobre los vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables pueden incluir

"Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co. (A. R. Gennaro edit. 1985)".

El compuesto de la presente invención representado por la fórmula general (I) o la sal farmacológicamente aceptable del mismo, puede usarse en combinación con un fármaco adicional. Los fármacos que pueden usarse en combinación con el mismo incluyen anticoagulantes (warfarina, heparina, heparina de bajo peso molecular, fármacos antitrombina, fármacos anti-Xa, etc.), fármacos antiplaquetarios (aspirina, ticlopidina, clopidogrel, prasugrel, inhibidores de fosfodiesterasa, etc.), enzimas relacionadas con la fibrinólisis (tPA, tPA genéticamente modificado, activadores de plasminógeno tales como urocinasa, estreptocinasa, plasmina, etc.), fármacos anticáncer, fármacos antiinflamatorios, fármacos antifibróticos, fármacos hipotensivos, fármacos antihipertensión pulmonar y fármacos inmunosupresores.

La dosis del compuesto de la presente invención representado por la fórmula general (I) o la sal farmacológicamente aceptable del mismo difiere dependiendo de los síntomas, la edad, el peso corporal, el tipo o la dosis del fármaco que se va a administrar en combinación con el mismo, etc. Cuando el compuesto de la presente invención representado por la fórmula general (I) o la sal farmacológicamente aceptable del mismo se usa como un fármaco farmacéutico para el cuerpo humano, su dosis varía de 0.01 mg a 5000 mg, de preferencia de 0.1 mg a 1000 mg, más preferiblemente de 1 mg a 200 mg, en una sola dosis por

adulto en términos de la cantidad del compuesto (I), y varía de 0.001 mg/kg a 100 mg/kg, de preferencia de 0.005 mg/kg a 20 mg/kg, más preferiblemente de 0.01 mg/kg a 5 mg/kg del compuesto (I), en términos del peso corporal. Esta dosis diaria se administra sistémicamente o localmente a través de una vía oral o parenteral una vez cada pocos días o a una o varias dosificaciones por día, o administrada continuamente a venas por una duración que varía de 1 hora a 24 horas por día. Además, la dosis diaria puede exceder la cantidad anterior, si es necesario.

EJEMPLOS

A continuación, la presente invención se describirá específicamente con relación a ejemplos de referencia, ejemplos, ejemplos de prueba y ejemplos de preparación. Sin embargo, de ninguna manera la presente invención no se limita a estos métodos.

Los símbolos "^{1}H-RMN", "MS", "HRMS" y "LRMS" en los ejemplos, significan un "espectro de resonancia magnética nuclear", un "espectro de espectrometría de masa", un "espectro de espectrometría de masa de alta resolución" y un "espectro de espectrometría de masa de baja resolución", respectivamente. La relación de solventes de elución descritos en la purificación/separación cromatográfica, representa una relación en volumen, a menos que se especifique de otra manera. Los términos dentro de los paréntesis de "^{1}H-RMN" representan solventes de prueba, todos los cuales usaron TMS (tetrametilsilano) como un estándar interno. La multiplicidad en ^{1}H-RMN significa s=singulete, d=doblete, t=triplete, q=cuarteto, m=banda múltiple y br=banda ancha. Además, en la presente especificación, se usaron las siguientes abreviaturas:

$CDCl_3$: cloroformo deuterado;

CD_3OD: metanol deuterado;

Me: grupo metilo;

Et: grupo etilo;

tBu: grupo ter-butilo;

Boc: grupo ter-butoxicarbonilo;

Cbz: grupo (benciloxi)carbonilo;

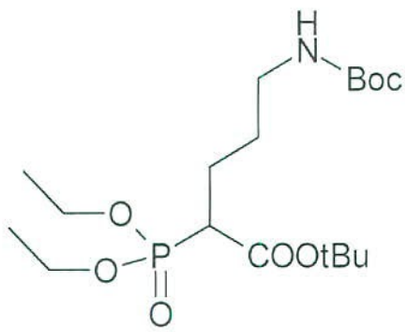
TBDMS: grupo ter-butil(dimetil)sililo;

TBDPS: grupo ter-butil(difenil)sililo.

EJEMPLO DE REFERENCIA 1

5-[(Ter-butoxicarbonil)amino]-2-(dietoxifosforil)valerato de ter-butilo

[Fórmula 40]



Se disolvió dietilfosfonoacetato de ter-butilo (20.0 g) en tetrahidrofurano (500 mL). A la solución, se añadió hidruro de sodio (63%, 3.32 g) a 0°C, y la mezcla se agitó a 0°C por 15 minutos y a temperatura ambiente por 1 hora. Una solución de (3-bromopropil)carbamato de ter-butilo (20.0 g) en tetrahidrofurano (20 mL) se añadió lentamente a la misma a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 18 horas. A la solución de reacción, se añadió cloruro de amonio acuoso saturado, y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución de cloruro de sodio saturado, entonces se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el

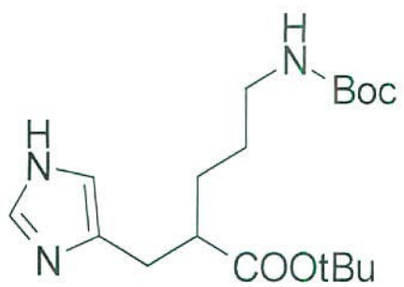
solvente se destiló bajo presión reducida para dar un producto crudo. Este producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución: hexano/acetato de etilo=1/1-acetato de etilo), para dar el compuesto del título (26.6 g).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.31-1.36 (6H, m), 1.44 (9H, m), 1.48 (9H, m), 1.51-1.59 (2H, m), 1.78-2.00 (2H, m), 2.83 (1H, ddd, J = 22.9, 10.7, 4.4 Hz), 3.06-3.18 (2H, m), 4.10-4.18 (4H, m), 4.58 (1H, br).

EJEMPLO DE REFERENCIA 2

5-[(Ter-butoxicarbonil)amino]-2-(1H-imidazol-4-ilmetil)valerato de ter-butilo

[Fórmula 41]



A una solución del compuesto (8.35 g) obtenido en el ejemplo de referencia 1 en acetonitrilo (100 mL), se añadieron 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (4.58 mL) y cloruro de litio (1.30 g) a temperatura ambiente. A esta suspensión, se añadió 1-tritil-1H-imidazol-4-carbaldehído (6.90 g), y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El solvente se destiló bajo presión reducida. Al residuo, se añadieron acetato de etilo y ácido cítrico acuoso

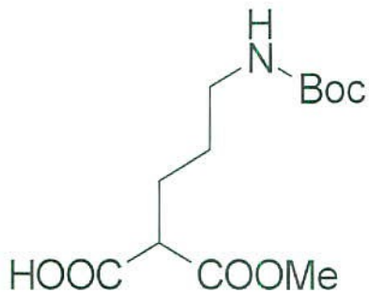
a 10%. Esta solución se separó en las capas acuosa y orgánica. Entonces, la capa orgánica se lavó con solución de cloruro de sodio saturado, bicarbonato de sodio acuoso saturado y solución de cloruro de sodio saturado en este orden. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, para dar una mezcla de (2E)-5-[(ter-butoxicarbonil)amino]-2-[(1-tritil-1H-imidazol-4-il)metilen]valerato de ter-butilo y (2Z)-5-[(ter-butoxicarbonil)amino]-2-[(1-tritil-1H-imidazol-4-il)metilen]valerato de ter-butilo (11.3 g). Esta mezcla se suspendió en metanol (500 mL). A esta suspensión, se añadió catalizador de paladio a 10%-carbono (hidratado, 4 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 3 días bajo una atmósfera de hidrógeno. El catalizador se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (solvente de elución: cloruro de metileno/metanol=9/1), para dar el compuesto del título (5.60 g).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.41 (9H, s), 1.44 (9H, s), 1.48-1.57 (3H, m), 1.57-1.66 (1H, m), 2.58-2.68 (1H, m), 2.73 (1H, dd, J = 14.7, 5.3 Hz), 2.89 (1H, dd, J = 14.7, 8.4 Hz), 3.02-3.19 (2H, m), 4.67 (1H, br s), 6.79 (1H, s), 7.54 (1H, s).

EJEMPLO DE REFERENCIA 3

Ácido 5-[(ter-butoxicarbonil)amino]-2-(metoxicarbonil)valérico

[Fórmula 42]



A malonato de dimetilo (102 mL), se añadió una solución de metóxido de sodio en metanol (28%, 90.4 mL) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 60°C por 30 minutos. La suspensión blanca se enfrió a temperatura ambiente. Entonces, se añadió a la misma a la vez (3-bromopropil)carbamato de ter-butilo (106 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 12 horas. A la solución de reacción, se añadió agua, y la materia orgánica se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con una solución de hidróxido de sodio acuoso 1 N y cloruro de sodio saturado en este orden, entonces se secó sobre sulfato de sodio anhidro y filtró, y el solvente se destiló bajo presión reducida, para dar un producto crudo de {3-[(ter-butoxicarbonil)amino]propil}malonato de dimetilo. El éster obtenido (94 g) se disolvió en metanol (100 mL). A la solución, se añadió a 0°C una solución de monohidrato de hidróxido de litio (13.6 g) en agua (300 mL) y metanol (300 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 15 horas. Se destiló metanol bajo presión reducida, y la materia

orgánica se extrajo con acetato de etilo. Se añadió ácido clorhídrico 2 N (160 mL) a la capa acuosa, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución de cloruro de sodio saturado, entonces se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el solvente se destiló bajo presión reducida para dar un producto crudo. Este producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución: cloruro de metileno-cloruro de metileno/metanol=10/1), para dar el compuesto del título (69.1 g).

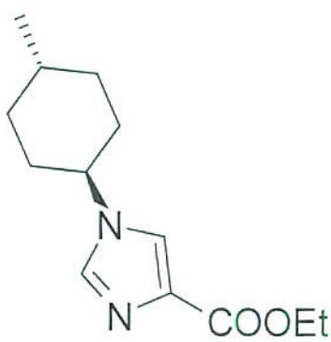
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.44 (9H, m), 1.50-1.60 (2H, m), 1.86-2.01 (2H, m), 3.07-3.20 (2H, m), 3.43 (1H, m), 3.77 (3H, s), 4.64 (1H, br).

EJEMPLO DE REFERENCIA 4

1-(Trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-carbaldehído

[Paso 1] 1-(Trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo

[Fórmula 43]

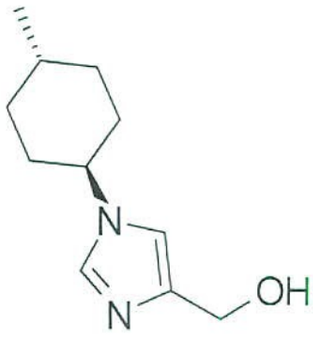


Se disolvió 3-(dimetilamino)-2-isocianoacrilato de etilo (Liebigs Annalen der Chemie, 1979, p. 1444) (1.52 g) en trans-4-metilciclohexilamina (3.07 g), y la solución se agitó a 70°C por 4 horas. A la solución de reacción, se añadió cloruro de amonio acuoso saturado, y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el solvente se destiló bajo presión reducida, para dar un producto crudo. Este producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución: hexano/acetato de etilo=2/1-1/2), para dar el compuesto del título (1.90 g).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.96 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.13 (2H, m), 1.39 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.47 (1H, m), 1.68 (2H, m), 1.88 (2H, m), 2.12 (2H, m), 3.91 (1H, tt, J = 12.1, 3.9 Hz), 4.36 (2H, q, J = 7.0 Hz), 7.54 (1H, s), 7.66 (1H, s).

[Paso 2] [1-(Trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metanol

[Fórmula 44]



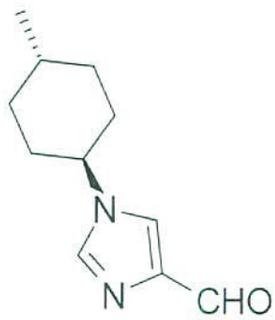
Se suspendió hidruro de litio-aluminio (92%, 0.31 g) en tetrahidrofurano (6 mL). El compuesto (1.50 g) obtenido en el paso 1 de este ejemplo de referencia se disolvió en

tetrahidrofurano (6 mL), y esta solución se añadió lentamente gota a gota a la suspensión a 0°C. Después de agitación a 0°C por 30 minutos, la solución de reacción se diluyó con éter dietílico, y se añadió a la misma, sulfato de sodio acuoso saturado. Después de agitación a temperatura ambiente por 1 hora, la sal inorgánica formada se removió mediante filtración a través de celite. El filtrado se concentró bajo presión reducida para dar un producto crudo. Este producto crudo se lavó con un solvente mixto de hexano y acetato de etilo (5:1), para dar el compuesto del título (1.09 g).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.95 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.04-1.17 (2H, m), 1.44 (1H, m), 1.59-1.73 (2H, m), 1.81-1.89 (2H, m), 2.04-2.13 (2H, m), 2.78 (1H, br), 3.84 (1H, tt, J = 12.1, 3.9 Hz), 4.59 (2H, s), 6.91 (1H, s), 7.49 (1H, s).

[Paso 3] 1-(Trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-carbaldehído

[Fórmula 45]



El compuesto (1.04 g) obtenido en el paso 2 de este ejemplo de referencia se disolvió en tolueno (10 mL). A la solución, se añadieron una solución de bicarbonato de sodio (1.35 g) en agua (5 mL), yodo (2.72 g) y 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi (84 mg) en este orden, y la mezcla se agitó

a temperatura ambiente por 2 horas. A la solución de reacción, se añadió tiosulfato de sodio acuoso saturado, y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el solvente se destiló bajo presión reducida, para dar un producto crudo. Este producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución: hexano/acetato de etilo=1/1-1/2), para dar el compuesto del título (0.900 g).

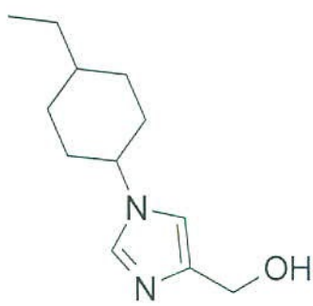
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.97 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.09-1.19 (2H, m), 1.48 (1H, m), 1.65-1.75 (2H, m), 1.87-1.93 (2H, m), 2.11-2.18 (2H, m), 3.95 (1H, tt, J = 12.2, 3.9 Hz), 7.62 (1H, s), 7.68 (1H, s), 9.87 (1H, s).

EJEMPLO DE REFERENCIA 5

1-(Trans-4-etilciclohexil)-1H-imidazol-4-carbaldehído

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

[Fórmula 46]

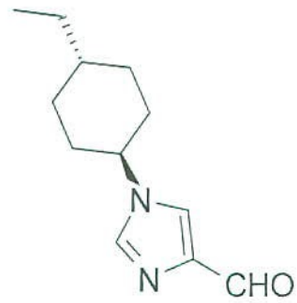


Se disolvió 3-(dimetilamino)-2-isocianoacrilato de etilo (2.00 g) en 4-etilciclohexilamina (3.37 g), y la solución se agitó a 70°C por 4.5 horas. A la solución de reacción, se añadió cloruro de amonio acuoso saturado, y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el solvente se destiló bajo presión reducida, para dar un producto crudo. Se suspendió hidruro de litio-aluminio (92%, 0.490 g) en tetrahidrofurano (12 mL). El producto crudo obtenido se disolvió en tetrahidrofurano (12 mL), y esta solución se añadió lentamente gota a gota a la suspensión a 0°C. Después de agitación a 0°C por 30 minutos, la solución de reacción se diluyó con éter dietílico, y se añadió a la misma, sulfato de sodio acuoso saturado. Después de agitación a temperatura ambiente por 1 hora, la sal inorgánica formada se removió mediante filtración a través de celite. El filtrado se concentró bajo presión reducida, para dar un producto crudo. Este producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución: cloruro de metileno-cloruro de metileno/metanol=9/1), para dar el compuesto del título (1.35 g, mezcla diastereomérica, trans:cis=4:1).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.91 (0.6H, t, J = 7.0 Hz), 0.92 (2.4H, t, J = 7.0 Hz), 1.01-1.13 (1.6H, m), 1.16-1.40 (2.8H, m), 1.50-1.97 (5H, m), 2.07-2.15 (1.6H, m), 3.85 (0.8H, tt, J = 12.1, 3.9 Hz), 3.99 (0.2H, tt, J = 8.6, 4.3 Hz), 4.59 (1.6H, s), 4.60 (0.4H, s), 6.91 (0.8H, s), 6.94 (0.2H, s), 7.49 (0.8H, s), 7.53 (0.2H, s).

[Paso 2] 1-(Trans-4-etilciclohexil)-1H-imidazol-4-carbaldehído

[Fórmula 47]



El compuesto (1.00 g) obtenido en el paso 1 de este ejemplo de referencia se disolvió en tolueno (10 mL). A la solución, se añadieron una solución de bicarbonato de sodio (1.21 g) en agua (6 mL), yodo (2.19 g) y 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi (75 mg) en este orden, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 12 horas. A la solución de reacción, se añadió tiosulfato de sodio acuoso saturado, y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el solvente se destiló bajo presión reducida, para dar un producto crudo. Este producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución: hexano/acetato de etilo=2/1-1/1), para dar el compuesto del título (468 mg).

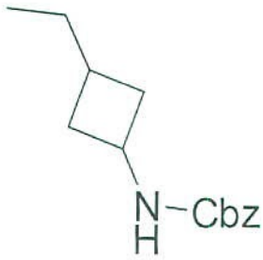
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.92 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.10 (2H, m), 1.19-1.34 (3H, m), 1.68 (2H, m), 1.97 (2H, m), 2.17 (2H, m), 3.95 (1H, tt, J = 12.1, 3.5 Hz), 7.62 (1H, s), 7.69 (1H, s), 9.87 (1H, s).

EJEMPLO DE REFERENCIA 6

1-(3-Etilciclobutil)-1H-imidazol-4-carbaldehído

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

[Fórmula 48]



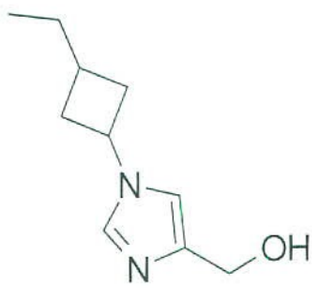
Se disolvió ácido 3-etilciclobutancarboxíilco (1.67 g) en tolueno (20 mL), y se añadió al mismo diisopropiletilamina (5.32 mL). La solución se calentó a 100°C, y se añadió gota a gota a la misma una solución de difenilfosforil azida (3.09 mL) en tolueno (10 mL) durante 40 minutos. Después de agitación a 100°C por 15 minutos, se añadió alcohol bencílico (1.48 mL), y la mezcla se agitó adicionalmente a 100°C por 15 minutos. La solución de reacción se enfrió. Se añadió a la misma, hidróxido de sodio acuoso 0.2 N, y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el solvente se destiló bajo presión reducida, para dar un producto crudo. Este producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución: hexano/acetato de etilo=20/1-10/1), para dar el compuesto del título (1.81 g, mezcla diastereomérica, trans:cis=1:1).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.78 (1.5H, t, J = 7.4 Hz), 0.81

(1.5H, t, J = 7.4 Hz), 1.38 (1H, dq, J = 7.4, 7.4 Hz), 1.46 (1H, dq, J = 7.4, 7.4 Hz), 1.31-1.42 (2H, m), 1.89-2.03 (2H, m), 2.41-2.54 (1H, m), 4.00 (0.5H, m), 4.23 (0.5H, m), 4.75-4.90 (1H, br), 5.06 (2H, s), 7.22-7.40 (5H, m).

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

[Fórmula 49]



El compuesto (1.81 g) obtenido en el paso 1 de este ejemplo de referencia se disolvió en acetato de metilo (7 mL). A la solución, se añadió catalizador de paladio a 10%-carbono (hidratado, 100 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 8 horas bajo una atmósfera de hidrógeno a presión normal. Después de filtración a través de celite, el filtrado se concentró bajo presión reducida, para dar un producto crudo de 3-etilciclobutanamina. Este producto crudo y 3-(dimetilamino)-2-isocianoacrilato de etilo (650 mg) se mezclaron y se agitaron a 75°C por 10 horas en un tubo sellado. A la solución de reacción, se añadió cloruro de amonio acuoso saturado, y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante

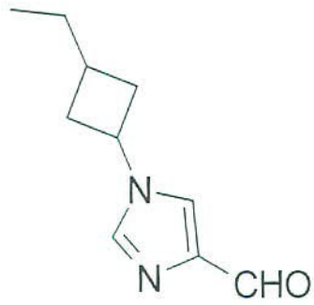
cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución: hexano/acetato de etilo=1/1-1/2), para dar 1-(3-etilciclobutil)-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo.

Se suspendió hidruro de litio-aluminio (92%, 80 mg) en tetrahidrofurano (4 mL). A esta suspensión, se añadió lentamente gota a gota a 0°C una solución de 1-(3-etilciclobutil)-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo en tetrahidrofurano (5 mL). Después de agitación a 0°C por 30 minutos, la solución de reacción se diluyó con éter dietílico, y se añadió a la misma, sulfato de sodio acuoso saturado. Después de agitación a temperatura ambiente por 1 hora, la sal inorgánica formada se removió mediante filtración a través de celite. El filtrado se concentró bajo presión reducida, para dar un producto crudo. Este producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución: cloruro de metileno-cloruro de metileno/metanol=5/1), para dar el compuesto del título (119 mg, mezcla diastereomérica, trans:cis=1:1).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.86 (1.5H, t, J = 7.4 Hz), 0.90 (1.5H, t, J = 7.4 Hz), 1.48 (1H, dq, J = 7.4, 7.4 Hz), 1.56 (1H, dq, J = 7.4, 7.4 Hz), 1.84-1.93 (1H, m), 1.96-2.08 (0.5H, m), 2.20-2.32 (1.5H, m), 2.39-2.49 (1H, m), 2.59-2.67 (1H, m), 4.38 (0.5H, tt, J = 9.4, 7.8 Hz), 4.59 (1H, s), 4.60 (1H, s), 4.63 (0.5H, tt, J = 7.8, 7.4 Hz), 6.93 (0.5H, s), 6.98 (0.5H, s), 7.46 (0.5H, s), 7.49 (0.5H, s).

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

[Fórmula 50]



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

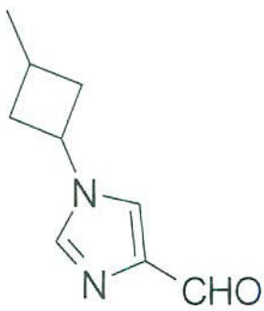
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.86 (1.5H, t, J = 7.3 Hz), 0.90 (1.5H, t, J = 7.3 Hz), 1.44 (9H, s), 1.51 (1H, dq, J = 7.4, 7.4 Hz), 1.59 (1H, dq, J = 7.4, 7.4 Hz), 1.87-1.97 (1H, m), 2.04-2.13 (0.5H, m), 2.28-2.38 (1.5H, m), 2.42-2.52 (1H, m),

2.66-2.75 (1H, m), 4.48 (0.5H, tt, J = 9.0, 7.8 Hz), 4.72 (0.5H, tt, J = 7.8, 7.4 Hz), 7.58 (0.5H, s), 7.61 (0.5H, s), 7.69 (0.5H, s), 7.74 (0.5H, s), 9.87 (0.5H, s), 9.88 (0.5H, s).

EJEMPLO DE REFERENCIA 7

1-(3-Metilciclobutil)-1H-imidazol-4-carbaldehído

[Fórmula 51]



Se obtuvo el compuesto del título (9.1 mg, mezcla diastereomérica, trans:cis=1:1) a partir de ácido 3-metilciclobutancarboxílico (1.70 g), de la misma manera como en el ejemplo de referencia 6.

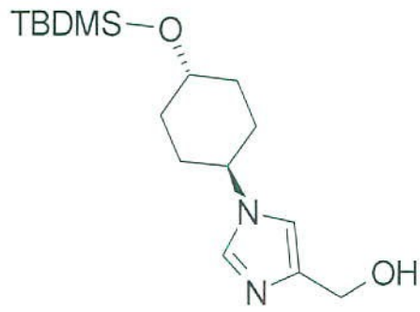
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.18 (1.5H, d, J = 6.6 Hz), 1.27 (1.5H, d, J = 6.6 Hz), 1.93 (1H, m), 2.22-2.32 (1.5H, m), 2.46-2.60 (1.5H, m), 2.74 (1H, m), 4.46 (0.5H, tt, J = 9.4, 7.4 Hz), 4.79 (0.5H, tt, J = 7.8, 7.4 Hz), 7.58 (0.5H, s), 7.61 (0.5H, s), 7.70 (0.5H, s), 7.73 (0.5H, s), 9.87 (0.5H, s), 9.88 (0.5H, s).

EJEMPLO DE REFERENCIA 8

1-(Trans-4-hidroxiciclohexil)-1H-imidazol-4-carbaldehído

[Paso 1] [1-(Trans-4-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}ciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metanol

[Fórmula 52]



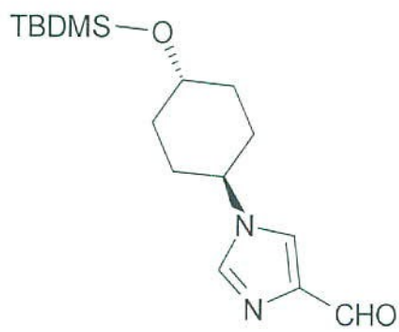
Se mezclaron 3-(dimetilamino)-2-isocianoacrilato de etilo (300 mg) y trans-4-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}ciclohexilamina (Synthetic Communications, 1990, Vol. 20, p. 1073) (1.02 g), y se agitaron a 85°C por 12 horas. A la solución de reacción, se añadió cloruro de amonio acuoso saturado, y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución: hexano/acetato de etilo=4/1-1/1). Se suspendió hidruro de litio-aluminio (92%, 105 mg) en tetrahidrofurano (8 mL). El producto crudo obtenido se disolvió en tetrahidrofurano (6 mL), y esta solución se añadió lentamente gota a gota a la suspensión a 0°C. Después de agitación a 0°C por 1 hora, la solución de reacción se diluyó con éter dietílico, y se añadió a la misma, sulfato de

sodio acuoso saturado. Después de agitación a temperatura ambiente por 1 hora, la sal inorgánica formada se removió mediante filtración a través de celite. El filtrado se concentró bajo presión reducida, para dar un producto crudo. Este producto crudo se lavó con un solvente mixto de hexano y acetato de etilo (2:1), para dar el compuesto del título (260 mg).

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ: 0.09 (6H, s), 0.90 (9H, s), 1.50 (2H, m), 1.81 (2H, m), 1.96-2.10 (4H, m), 3.76 (1H, m), 4.05 (1H, m), 4.48 (2H, s), 7.12 (1H, s), 7.64 (1H, s).

[Paso 2] 1-(Trans-4-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}ciclohexil)-1H-imidazol-4-carbaldehído

[Fórmula 53]



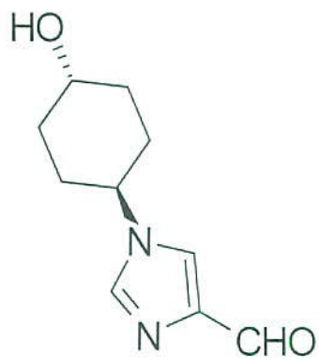
El compuesto (260 mg) obtenido en el paso 1 de este ejemplo de referencia se disolvió en tolueno (10 mL) y cloruro de metileno (1 mL). A la solución, se añadieron una solución de bicarbonato de sodio (210 mg, 2.50 mmoles) en agua (8 mL), yodo (370 mg) y 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi (15 mg) en este orden, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 12 horas. A la solución de reacción,

se añadió tiosulfato de sodio acuoso saturado, y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el solvente se destiló bajo presión reducida, para dar un producto crudo. Este producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución: hexano/acetato de etilo=2/1-1/1), para dar el compuesto del título (258 mg).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.08 (6H, s), 0.90 (9H, s), 1.52 (2H, m), 1.75 (2H, m), 2.02 (2H, m), 2.16 (2H, m), 3.68 (1H, m), 4.00 (1H, m), 7.62 (1H, s), 7.67 (1H, s), 9.87 (1H, s).

[Paso 3] 1-(Trans-4-hidroxiciclohexil)-1H-imidazol-4-carbaldehído

[Fórmula 54]



El compuesto (540 mg) obtenido en el paso 2 de este ejemplo de referencia se disolvió en tetrahidrofurano (8 mL). A esta solución, se añadió una solución de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (1.0 M, 2.62 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 8 horas. A la solución de reacción, se añadió cloruro de amonio acuoso saturado, y la materia orgánica se extrajo con acetato de

etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el solvente se destiló bajo presión reducida, para dar un producto crudo. Este producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice unida a diol (solvente de elución: hexano/acetato de etilo=1/1-acetato de etilo), para dar el compuesto del título (250 mg).

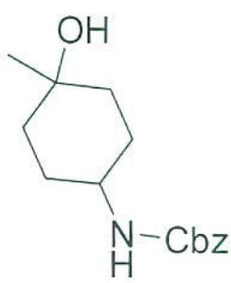
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.52 (2H, m), 1.78 (2H, m), 2.11-2.25 (4H, m), 3.76 (1H, m), 4.03 (1H, m), 7.63 (1H, s), 7.68 (1H, s), 9.87 (1H, s).

EJEMPLO DE REFERENCIA 9

1-(4-Hidroxi-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-carbaldehído

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

[Fórmula 55]



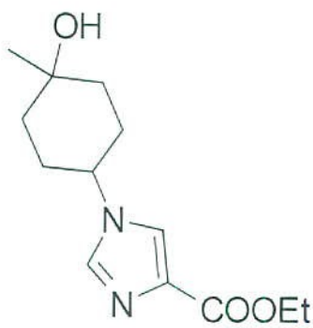
Se disolvió (4-oxociclohexil)carbamato de bencilo (2.00 g) en tetrahidrofurano (15 mL), y se añadió al mismo cloruro de cerio (5.98 g). La solución de reacción se enfrió a -78°C. Entonces, se añadió a la misma una solución de metil litio en éter dietílico (1.6 M, 15.2 mL), y la mezcla se agitó a -78°C por 1 hora y a 0°C por 3 horas. A la solución

de reacción, se añadió cloruro de amonio acuoso saturado, y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el solvente se destiló bajo presión reducida, para dar un producto crudo. Este producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución: hexano/acetato de etilo=9/1-2/1), para dar una mezcla diastereomérica del compuesto del título (1.31 g, trans:cis=3:7).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.23 (3H, s), 1.44-1.67 (6H, m), 1.81 (2H, m), 3.48 (1H, m), 4.65 (1H, m), 5.08 (2H, s), 7.29-7.41 (5H, m).

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

[Fórmula 56]



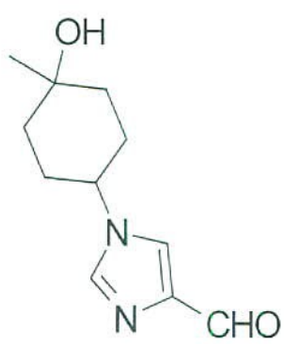
El compuesto obtenido en el paso 1 de este ejemplo de referencia se disolvió en etanol (12 mL). A la solución, se añadió catalizador de paladio a 10%-carbono (hidratado, 400 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 15 horas bajo una atmósfera de hidrógeno a presión normal. Después de filtración a través de celite, el filtrado se concentró bajo presión reducida, para dar un producto crudo

de 4-amino-1-metilciclohexanol. Este producto crudo y 3-(dimetilamino)-2-isocianoacrilato de etilo (450 mg) se mezclaron y se agitaron a 75°C por 8 horas. A la solución de reacción, se añadió cloruro de amonio acuoso saturado, y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución: hexano/acetato de etilo=1/1-acetato de etilo), para dar una mezcla diastereomérica del compuesto del título (462 mg, trans:cis=1:3).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.31 (2.25H, s), 1.34 (0.75H, s), 1.38 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.52-1.70 (2H, m), 1.77-1.96 (4H, m), 2.08-2.19 (2H, m), 3.93 (0.75H, tt, J = 12.2, 3.9 Hz), 4.06 (0.25H, m), 4.12 (0.5H, q, J = 7.0 Hz), 4.36 (1.5H, q, J = 7.0 Hz), 7.57 (1H, s), 7.68 (0.25H, s), 7.70 (0.75H, s).

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

[Fórmula 57]



Se suspendió hidruro de litio-aluminio (92%, 60 mg) en tetrahidrofurano (5 mL). A esta suspensión, se añadió lentamente gota a gota a 0°C una solución del compuesto (455 mg) obtenido en el paso 2 de este ejemplo de referencia en tetrahidrofurano (5 mL). Después de agitación a 0°C por 4 horas y a temperatura ambiente por 30 minutos, la solución de reacción se diluyó con éter dietílico, y se añadió a la misma, sulfato de sodio acuoso saturado. Después de agitación a temperatura ambiente por 1 hora, la sal inorgánica formada se removió mediante filtración a través de celite. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto crudo obtenido se disolvió en cloruro de metileno (8 mL) y cloroformo (4 mL), y se añadió al mismo dióxido de manganeso (2.00 g). Después de agitación a temperatura ambiente por 15 horas, la sal inorgánica se removió mediante filtración a través de celite. El filtrado se concentró bajo presión reducida, para dar un producto crudo. Este producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución: hexano/acetato de etilo=1/1-acetato de etilo), para dar una mezcla diastereomérica del compuesto del título (300 mg, trans:cis=1:3).

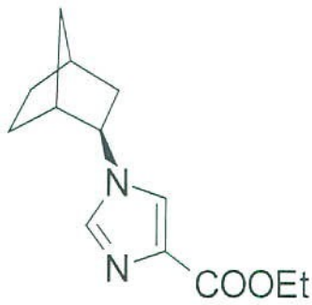
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.32 (2.25H, s), 1.36 (0.75H, s), 1.54-1.73 (2H, m), 1.78-2.00 (4H, m), 2.11-2.23 (2H, m), 3.97 (0.75H, tt, J = 12.2, 3.9 Hz), 4.10 (0.25H, m), 7.66 (1H, s), 7.72 (0.25H, s), 7.75 (0.75H, s), 9.86 (0.75H, s), 9.87 (0.25H, s).

EJEMPLO DE REFERENCIA 10

1-[Exo-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-1H-imidazol-4-carbaldehído

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

[Fórmula 58]

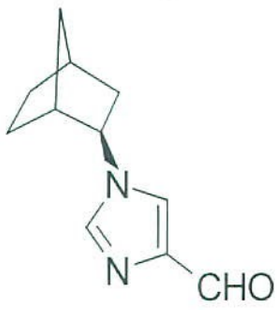


Se disolvió 3-(dimetilamino)-2-isocianoacrilato de etilo (0.58 g) en exo-2-aminonorbornano (0.46 g), y la solución se agitó a 150°C por 1.5 horas. La solución de reacción se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución: cloruro de metileno-cloruro de metileno/metanol=95/5 y acetato de etilo), para dar el compuesto del título (0.50 g).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.22-1.37 (3H, m), 1.38 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.56-1.65 (2H, m), 1.65-1.73 (1H, m), 1.75-1.82 (1H, m), 1.97-2.04 (1H, m), 2.48 (1H, m), 2.52-2.55 (1H, m), 4.04-4.09 (1H, m), 4.37 (2H, q, J = 7.1 Hz), 7.57 (1H, s), 7.67 (1H, s).

[Paso 2] 1-[Exo-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-1H-imidazol-4-carbaldehído

[Fórmula 59]



Se obtuvo el compuesto del título (0.21 g) a partir del compuesto (0.50 g) obtenido en el paso 1 de este ejemplo de referencia, de la misma manera como en los pasos 2 y 3 del ejemplo de referencia 4.

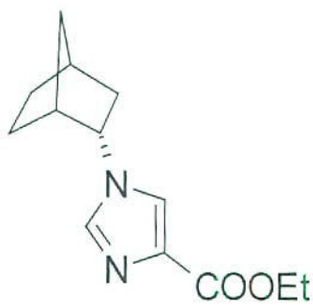
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.23-1.41 (3H, m), 1.56-1.66 (2H, m), 1.67-1.75 (1H, m), 1.75-1.82 (1H, m), 2.01-2.07 (1H, m), 2.49 (1H, m), 2.53-2.57 (1H, m), 4.08-4.12 (1H, m), 7.63 (1H, s), 7.69 (1H, s), 9.87 (1H, s).

EJEMPLO DE REFERENCIA 11

1-[Endo-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-1H-imidazol-4-carbaldehído

[Paso 1] 1-[Endo-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo

[Fórmula 60]

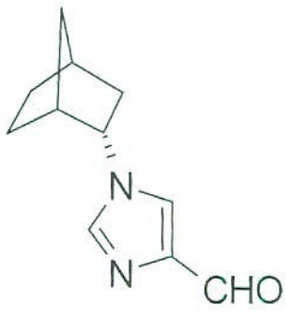


Se disolvieron 3-(dimetilamino)-2-isocianoacrilato de etilo (0.58 g) y clorhidrato de endo-2-aminonorbornano (0.61 g) en n-butanol (5.8 mL). Entonces, a la solución, se añadió trietilamina (0.58 mL) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 150°C por 6.5 horas. La solución de reacción se concentró y se purificó entonces mediante cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución: hexano/acetato de etilo=50/50-acetato de etilo), para dar el compuesto del título (0.13 g).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.19-1.71 (7H, m), 1.40 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.19-2.27 (1H, m), 2.42 (1H, m), 2.60 (1H, m), 4.38 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.44-4.49 (1H, m), 7.54 (1H, s), 7.65 (1H, s).

[Paso 2] 1-[Endo-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-1H-imidazol-4-carbaldehído

[Fórmula 61]



Se obtuvo el compuesto del título (0.17 g) a partir del compuesto (0.42 g) obtenido en el paso 1 de este ejemplo de referencia, de la misma manera como en los pasos 2 y 3 del ejemplo de referencia 4.

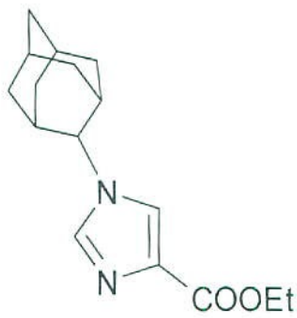
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.18-1.25 (1H, m), 1.30-1.37 (1H, m), 1.44-1.73 (5H, m), 2.22-2.30 (1H, m), 2.45 (1H, m), 2.62 (1H, m), 4.47-4.53 (1H, m), 7.61 (1H, s), 7.68 (1H, s), 9.89 (1H, s).

EJEMPLO DE REFERENCIA 12

1-Adamantan-2-il-1H-imidazol-4-carbaldehído

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

[Fórmula 62]

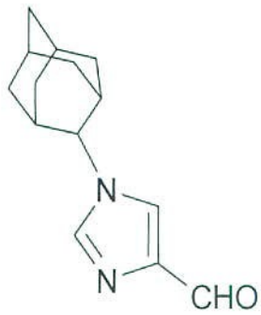


Se añadieron 3-(dimetilamino)-2-isocianoacrilato de etilo (0.50 g), 2-aminoadamantano (0.54 g) y n-butanol (2.5 mL), y se agitaron a 150°C por 13 horas. A la solución de reacción, se añadió agua, y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró y se purificó entonces mediante cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución: cloruro de metileno-cloruro de metileno/metanol=95/5 y acetato de etilo), para dar el compuesto del título (0.24 g).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.40 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.61-2.08 (12H, m), 2.52 (2H, m), 4.20 (1H, m), 4.38 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.67 (1H, s), 7.76 (1H, s).

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

[Fórmula 63]



Se obtuvo el compuesto del título (0.15 g) a partir del compuesto (0.37 g) obtenido en el paso 1 de este ejemplo de referencia, de la misma manera como en los pasos 2 y 3 del ejemplo de referencia 4.

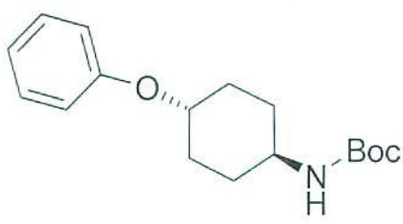
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.49-2.10 (12H, m), 2.53 (2H, m), 4.24 (1H, m), 7.74 (1H, s), 7.80 (1H, s), 9.90 (1H, s).

EJEMPLO DE REFERENCIA 13

1-(Trans-4-fenoxiciclohexil)-1H-imidazol-4-carbaldehído

[Paso 1] (Trans-4-fenoxiciclohexil)carbamato de ter-butilo

[Fórmula 64]



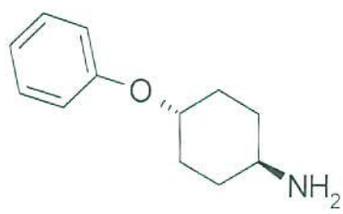
Se disolvieron (cis-4-hidroxiciclohexil)carbamato de ter-butilo (2.00 g), fenol (1.14 g) y trifenilfosfina (3.17 g) en tetrahidrofurano (40.0 mL). Entonces, a la solución, se añadió gota a gota azodicarboxilato de

diisopropilo (6.49 mL) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 63 horas. La solución de reacción se concentró y se purificó entonces mediante cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución: hexano-hexano/acetato de etilo=90/10), para dar el compuesto del título (1.80 g).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.20-1.30 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.51-1.61 (2H, m), 2.05-2.16 (4H, m), 3.47-3.58 (1H, m), 4.17 (1H, m), 6.81-6.95 (3H, m), 7.21-7.29 (2H, m).

[Paso 2] Clorhidrato de trans-4-fenoxiciclohexanamina

[Fórmula 65]



· HCl

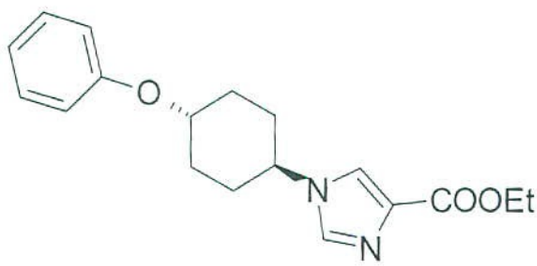
El compuesto (1.80 g) obtenido en el paso 1 de este ejemplo de referencia se disolvió en acetato de etilo (18.0 mL). A la solución, se añadió a temperatura ambiente ácido clorhídrico 4 M/acetato de etilo (18.0 mL), y la mezcla se agitó por 1 hora. A la solución de reacción, se añadió hexano (18.0 mL), y el sólido precipitado se recogió entonces mediante filtración y se lavó con un solvente mixto de hexano y acetato de etilo (50:50), para dar el compuesto del título (1.01 g).

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ: 1.48-1.61 (4H, m), 2.07-2.14 (2H,

m), 2.18-2.25 (2H, m), 3.13-3.21 (1H, m), 4.28 (1H, m), 6.87-6.94 (3H, m), 7.21-7.28 (2H, m).

[Paso 3] 1-(Trans-4-fenoxiciclohexil)-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo

[Fórmula 66]

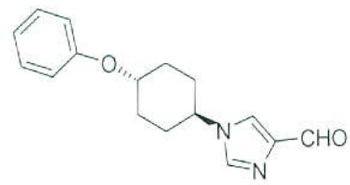


El 3-(dimetilamino)-2-isocianoacrilato de etilo (0.70 g) y el compuesto (1.14 g) obtenido en el paso 2 de este ejemplo de referencia, se disolvieron en n-butanol (7.0 mL). Entonces, a la solución, se añadió trietilamina (0.70 mL) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 150°C por 3.25 horas. La solución de reacción se concentró y se purificó entonces mediante cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución: hexano/acetato de etilo=50/50-acetato de etilo), para dar el compuesto del título (0.28 g).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.39 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.57-1.71 (2H, m), 1.80-1.90 (2H, m), 2.22-2.37 (4H, m), 4.08 (1H, m), 4.29 (1H, m), 4.37 (2H, q, J = 7.1 Hz), 6.85-7.00 (3H, m), 7.26-7.32 (2H, m), 7.59 (1H, s), 7.69 (1H, s).

[Paso 4] 1-(Trans-4-fenoxiciclohexil)-1H-imidazol-4-carbaldehído

[Fórmula 67]



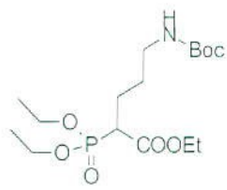
Se obtuvo el compuesto del título (0.07 g) a partir del compuesto (0.28 g) obtenido en el paso 3, de la misma manera como en los pasos 2 y 3 del ejemplo de referencia 4.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.62-1.73 (2H, m), 1.80-1.91 (2H, m), 2.24-2.38 (4H, m), 4.11 (1H, m), 4.30 (1H, m), 6.88-7.01 (3H, m), 7.26-7.33 (2H, m), 7.66 (1H, s), 7.71 (1H, s), 9.88 (1H, s).

EJEMPLO DE REFERENCIA 14

5-[(Ter-butoxicarbonil)amino]-2-(dietoxifosforil)valerato de etilo

[Fórmula 68]



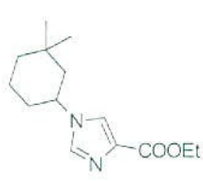
Se sintetizó el compuesto del título (14.1 g) a partir de fosfonoacetato de trietilo (10 g), de la misma manera como en el ejemplo de referencia 1.

EJEMPLO DE REFERENCIA 15

1-(3,3-Dimetilciclohexil)-1H-imidazol-4-carbaldehído

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

[Fórmula 69]



Se disolvió clorhidrato de hidroxilamina (8.76 g) en agua (100 mL). A la solución, se añadió a temperatura ambiente una solución de acetato de sodio (17.8 g) y 3,3-dimetilciclohexanona (4.55 g) en metanol (20 mL), y la mezcla se calentó a reflujo por 1.5 horas. La materia orgánica se extrajo con acetato de etilo y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se destiló entonces bajo presión reducida, para dar un producto crudo de 3,3-dimetilciclohexanona oxima.

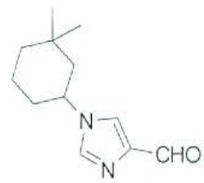
Se suspendió hidruro de litio-aluminio (4.11 g) en tetrahidrofurano (100 mL). A la suspensión, se añadió gota a gota bajo enfriamiento en hielo una solución del producto crudo de 3,3-dimetilciclohexanona oxima obtenida de esta manera en tetrahidrofurano (50 mL), y la mezcla se calentó posteriormente a reflujo por 10.5 horas. A la solución de reacción, se añadió bajo enfriamiento en hielo decahidrato de sulfato de sodio. Posteriormente, se añadió a la misma, acetato de etilo, y la mezcla se agitó por 30 minutos. Después de filtración a través de celite, el solvente en el filtrado se destiló bajo presión reducida, para dar un producto crudo de 3,3-dimetilciclohexilamina.

Este producto crudo y 3-(dimetilamino)-2-isocianoacrilato de etilo (3.04 g) se mezclaron y se agitaron a 70°C por 16 horas. Esta mezcla se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución: hexano/acetato de etilo=1/1-1/3), para dar el

compuesto del título (3.51 g).

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

[Fórmula 70]



Se obtuvo el compuesto del título (1.23 g) a partir del compuesto (3.51 g) obtenido en el paso 1 de este ejemplo de referencia, de la misma manera como en los pasos 2 y 3 del ejemplo de referencia 4.

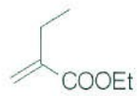
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.92-0.96 (1H, m), 1.03 (6H, s), 1.18-1.26 (1H, m), 1.46-1.68 (3H, m), 1.76-1.85 (2H, m), 2.11-2.17 (1H, m), 4.11-4.19 (1H, m), 7.62 (1H, s), 7.68 (1H, s), 9.86 (1H, s).

EJEMPLO DE REFERENCIA 16

(2-Formilbutil)carbamato de ter-butilo

[Paso 1] 2-Metilenbutirato de etilo

[Fórmula 71]

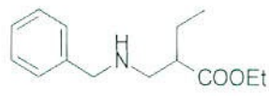


Se disolvió carbonato de potasio (5.5 g) en agua (15 mL). A la solución, se añadieron a temperatura ambiente 2-(dietoxifosforil)butirato de etilo (5.0 g) y formaldehído acuoso a 37% (6.2 g), y la mezcla se agitó a 85°C por 45 minutos. La materia orgánica se extrajo con éter dietílico, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el solvente en el filtrado se destiló bajo presión reducida, para dar un producto crudo.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.08 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.31 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.30-2.36 (2H, m), 4.21 (2H, q, J = 7.0 Hz), 5.51-5.52 (1H, m), 6.12-6.14 (1H, m).

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

[Fórmula 72]



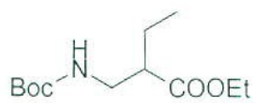
El compuesto obtenido en el paso 1 se disolvió en etanol (7 mL). A la solución, se añadió bencilamina (2.7 mL) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 70°C por 17 horas. El solvente en la solución de reacción se destiló bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante

cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución: hexano-hexano/acetato de etilo=7/3), para dar el compuesto del título (2.34 g).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.91 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.26 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.53-1.70 (2H, m), 2.47-2.55 (1H, m), 2.69 (1H, dd, J = 11.9, 4.9 Hz), 2.88 (1H, dd, J = 11.9, 8.8 Hz), 3.79 (2H, d, J = 4.3 Hz), 4.13-4.19 (2H, m), 7.22-7.26 (2H, m), 7.29-7.32 (3H, m).

[Paso 3] 2-{[(Ter-butoxicarbonil)amino]metil}butirato de etilo

[Fórmula 73]



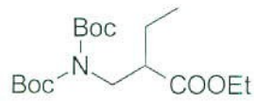
El compuesto (2.34 g) obtenido en el paso 2 se disolvió en etanol (50 mL). A la solución, se añadió catalizador de paladio a 10%-carbono (hidratado, 1.17 g), y la mezcla se agitó por 4 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. Posteriormente, se añadió a la misma dicarbonato de di-ter-butilo (2.6 g), y la mezcla se agitó durante la noche. Se añadió adicionalmente a la misma dicarbonato de di-ter-butilo (1.3 g), y la mezcla se agitó por 1 hora. El catalizador se filtró, y el solvente en el filtrado se destiló bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución: hexano-hexano/acetato de etilo=8/2), para dar el compuesto del título (1.97 g).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.94 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.27

(3H, t, J = 7.4 Hz), 1.43 (9H, s), 1.49-1.71 (2H, m), 2.48-2.56 (1H, m), 3.21-3.28 (1H, m), 3.32-3.39 (1H, m), 4.11-4.20 (3H, m), 4.86 (1H, br s).

[Paso 4] 2-{[Bis(ter-butoxicarbonil)amino]metil}butirato de etilo

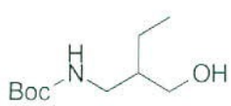
[Fórmula 74]



A una solución del compuesto (578 mg) obtenido en el paso 3 en tetrahidrofurano (15 mL), se añadió a -78°C una solución de n-BuLi en hexano (1.65 M, 1.57 mL), y la mezcla se agitó por 1 hora. Posteriormente, se añadió a la misma a -78°C dicarbonato de di-ter-butilo (668 mg), y la mezcla se calentó gradualmente y se agitó entonces durante la noche. A la solución de reacción, se añadió cloruro de amonio acuoso, y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución: hexano/acetato de etilo=98/2-90/10), para dar el compuesto del título (684 mg).

[Paso 5] [2-(Hidroximetil)butil]carbamato de ter-butilo

[Fórmula 75]

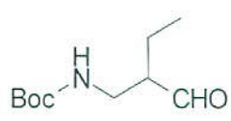


Se suspendió hidruro de litio-aluminio (153 mg) en tetrahidrofurano (20 mL). A la suspensión, se añadió gota a gota bajo enfriamiento en hielo una solución del compuesto obtenido en el paso 4 en tetrahidrofurano (2 mL), y la mezcla se agitó entonces durante la noche. A la solución de reacción, se añadió decahidrato de sulfato de sodio bajo enfriamiento en hielo. Posteriormente, se añadió a la misma, acetato de etilo, y la mezcla se agitó. Después de filtración a través de celite, el solvente en el filtrado se destiló bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución: hexano/acetato de etilo=9/1-3/7), para dar el compuesto del título (168 mg).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.93 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.19-1.37 (2H, m), 1.45 (9H, s), 3.06-3.13 (1H, m), 3.28-3.36 (2H, m), 3.37-3.44 (1H, m), 3.56-3.62 (1H, m), 4.78 (1H, br s).

[Paso 6] (2-Formilbutil)carbamato de ter-butilo

[Fórmula 76]



Se disolvió cloruro de oxalilo (141 µL) en cloruro de metileno (1 mL). A la solución, se añadió gota a gota a -78°C una solución de sulfóxido de dimetilo (176 µL) en cloruro de metileno (1 mL), y la mezcla se agitó por 15 minutos. Una solución del compuesto (168 mg) obtenido en el paso 5 en cloruro de metileno (2 mL) se añadió gota a gota a

la misma a -78°C, y la mezcla se agitó por 2 horas. Se añadió a la misma trietilamina (695 µL), y la mezcla se calentó a 0°C y entonces se agitó durante la noche. A la solución de reacción, se añadió cloruro de metileno, y la capa orgánica se lavó con agua y solución de cloruro de sodio saturado, entonces se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución: hexano/acetato de etilo=9/1-7/3), para dar el compuesto del título (113 mg).

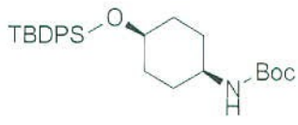
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.02 (3H, t, J = 7.8 Hz), 1.42 (9H, s), 1.48-1.54 (1H, m), 1.70-1.81 (1H, m), 2.43-2.51 (1H, m), 3.27-3.40 (2H, m), 4.82 (1H, br s), 9.68-9.69 (1H, m).

EJEMPLO DE REFERENCIA 17

1-(Cis-4-{[ter-butil(difenil)silil]oxi}ciclohexil)-1H-imidazol-4-carbaldehído

[Paso 1] (Cis-4-{[ter-butil(difenil)silil]oxi}ciclohexil)carbamato de ter-butilo

[Fórmula 77]



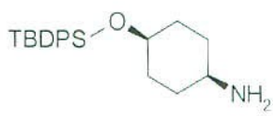
A una solución de (cis-4-hidroxiciclohexil)carbamato de ter-butilo (2.0 g) en dimetilformamida (40 mL), se añadieron bajo enfriamiento en hielo imidazol (756 mg) y t-butildifenilclorosilano (2.86

mL), y la mezcla se agitó por 24 horas. Se añadieron adicionalmente a la misma imidazol (226 mg) y t-butildifenilclorosilano (858 µL), y la mezcla se agitó por 6 días. A la solución de reacción, se añadió acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó tres veces con solución de cloruro de sodio a 10%, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El solvente se destiló bajo presión reducida. Este residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución: hexano/acetato de etilo=98/2-9/1), para dar el compuesto del título (5.09 g).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.07 (9H, s), 1.45 (9H, s), 1.57-1.71 (8H, m), 3.40-3.49 (1H, m), 3.88-3.92 (1H, m), 4.50-4.57 (1H, m), 7.34-7.44 (6H, m), 7.64-7.66 (4H, m).

[Paso 2] Cis-4-{[ter-butil(difenil)silil]oxi}ciclohexanamina

[Fórmula 78]

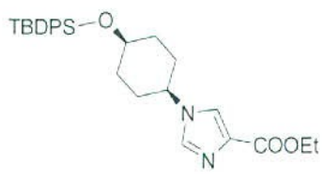


El compuesto obtenido en el paso 2 se disolvió en cloruro de metileno (25 mL). A la solución, se añadió bajo enfriamiento en hielo ácido trifluoroacético (5 mL), y la mezcla se agitó por 45 minutos. Se añadió adicionalmente a la misma ácido trifluoroacético (5 mL) bajo enfriamiento en hielo, y la mezcla se agitó por 1 hora. La capa orgánica se lavó con carbonato de potasio acuoso, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el solvente se destiló bajo

presión reducida, para dar un producto crudo del compuesto del título (4.17 g).

[Paso 3] 1-(Cis-4-{[ter-butil(difenil)silil]oxi}ciclohexil)-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo

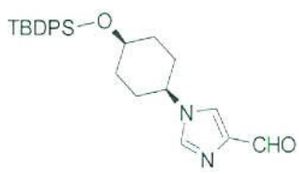
[Fórmula 79]



El compuesto obtenido en el paso 2 y 3-(dimetilamino)-2-isocianoacrilato de etilo (1.56 g) se mezclaron y se agitaron a 70°C por 33 horas. Esta mezcla se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución: hexano/acetato de etilo=8/2-acetato de etilo), para dar el compuesto del título (870 mg).

[Paso 4] 1-(Cis-4-{[ter-butil(difenil)silil]oxi}ciclohexil)-1H-imidazol-4-carbaldehído

[Fórmula 80]



Se obtuvo el compuesto del título (307 mg) a partir del compuesto obtenido en el paso 3 de este ejemplo de referencia, de la misma manera como en los pasos 2 y 3 del ejemplo de referencia 4.

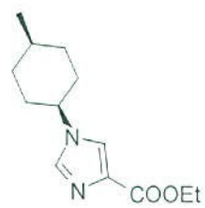
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.11 (9H, s), 1.42-1.49 (2H, m), 1.81-1.93 (4H, m), 2.24-2.32 (2H, m), 3.95-4.01 (1H, m), 4.07-4.10 (1H, m), 7.37-7.41 (4H, m), 7.43-7.47 (2H, m), 7.65-7.67 (5H, m), 7.75 (1H, s), 9.90 (1H, s).

EJEMPLO DE REFERENCIA 18

1-(Cis-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-carbaldehído

[Paso 1] 1-(Cis-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo

[Fórmula 81]

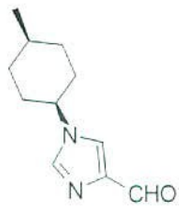


A clorhidrato de cis-4-metilciclohexilamina (5.0 g), se añadieron agua y bicarbonato de sodio, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se destiló para preparar una forma libre de cis-4-metilciclohexilamina (770 mg). Se añadió adicionalmente a la capa acuosa obtenida anteriormente ácido clorhídrico 5 N. Se añadió a la misma PoraPak Rxn CX (resina de intercambio iónico, 30 g), y la mezcla se dejó a temperatura ambiente. La resina se lavó con agua desionizada, seguida de elución con una solución de metanol/amoníaco 0.4 N. El eluato se concentró para dar una forma libre de cis-4-metilciclohexilamina (1.01 g). Las formas libres obtenidas se combinaron (1.78 g) y se hicieron reaccionar de la misma

manera como en el paso 1 del ejemplo de referencia 4, para dar el compuesto del título (1.67 g).

[Paso 2] 1-(Cis-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-carbaldehído

[Fórmula 82]



Se suspendió hidruro de litio-aluminio (0.35 g) en tetrahidrofurano (10 mL). A la suspensión, se añadió gota a gota bajo enfriamiento en hielo una solución del compuesto (1.67 g) obtenido en el paso 1 de este ejemplo de referencia en tetrahidrofurano (10 mL). La mezcla se agitó a 0°C por 30 minutos y entonces a temperatura ambiente por 2 horas y 40 minutos, y se añadieron a la misma en este orden bajo enfriamiento agua (2 mL), hidróxido de sodio acuoso 5 N (2 mL) y agua (6 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. Entonces, se añadió a la misma, sulfato de sodio anhidro, y la mezcla se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida, y el residuo obtenido se disolvió en cloruro de metileno (20 mL). A la solución, se añadió dióxido de manganeso (21.6 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 17 horas y entonces se filtró a través de celite. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución: hexano/acetato

de etilo=50/50-20/80), para dar el compuesto del título (0.79 g).

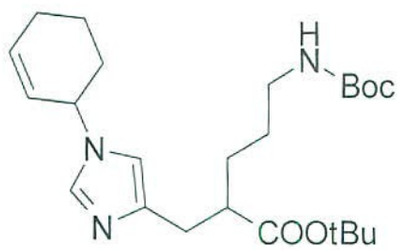
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.00 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.45-1.52 (2H, m), 1.64-1.73 (3H, m), 1.85-2.07 (4H, m), 4.06-4.13 (1H, m), 7.67 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.74 (1H, d, J = 1.2 Hz), 9.89 (1H, s).

EJEMPLO 1

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

[Paso 1] 5-[(Ter-butoxicarbonil)amino]-2-[(1-ciclohex-2-en-1-il-1H-imidazol-4-il)metil]valerato de ter-butilo

[Fórmula 83]



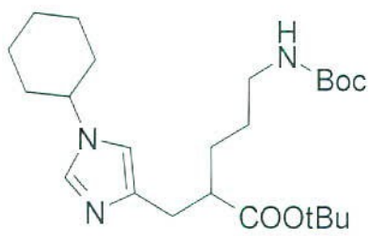
El compuesto (200 mg) obtenido en el ejemplo de referencia 2 se disolvió en N,N-dimetilformamida (3 mL), y se añadió al mismo a 0°C hidruro de sodio (63%, 43 mg). Después de agitación a 0°C por 15 minutos y a temperatura ambiente por 45 minutos, se añadió al mismo a 0°C 3-bromociclohexeno (90%, 0.150 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. A la solución de reacción, se añadió cloruro de amonio acuoso saturado, y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua,

entonces se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el solvente se destiló bajo presión reducida, para dar un producto crudo. Este producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución: cloruro de metileno-cloruro de metileno/metanol=10/1), para dar el compuesto del título (220 mg).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.39 (9H, s), 1.44 (9H, s), 1.47-2.15 (10H, m), 2.60-2.70 (2H, m), 2.85 (1H, m), 3.02-3.18 (2H, m), 4.61 (1H, m), 4.76 (1H, br), 5.70 (1H, m), 6.05 (1H, m), 6.68 (1H, s), 7.42 (1H, s).

[Paso 2] 5-[(Ter-butoxicarbonil)amino]-2-[(1-ciclohexil-1H-imidazol-4-il)metil]valerato de ter-butilo

[Fórmula 84]



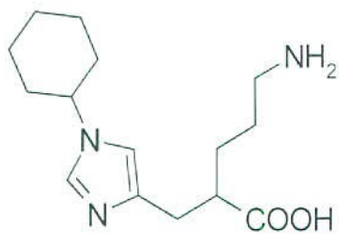
Se suspendió catalizador de paladio a 10%-carbono (hidratado, 200 mg) en una solución del compuesto (250 mg) obtenido en el paso 1 de este ejemplo en etanol (6 mL). La suspensión se agitó a temperatura ambiente por 3 horas bajo una atmósfera de hidrógeno a presión normal. La solución de reacción se filtró a través de celite, y el filtrado se concentró. El producto crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución: cloruro de metileno/metanol=20/1-10/1), para dar el

compuesto del título (240 mg).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.19-1.36 (4H, m), 1.38 (9H, s), 1.44 (9H, s), 1.48-1.64 (5H, m), 1.73 (1H, m), 1.88 (2H, m), 2.06 (2H, m), 2.59-2.70 (2H, m), 2.84 (1H, m), 3.05-3.16 (2H, m), 3.81 (1H, m), 4.76 (1H, br), 6.68 (1H, s), 7.42 (1H, s).

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

[Fórmula 85]



El compuesto (100 mg) obtenido en el paso 2 de este ejemplo se disolvió en tetrahidrofurano (1 mL), y se añadió al mismo ácido clorhídrico 2 N (5 mL). Después de calentamiento a reflujo por 2.5 horas, el solvente se destiló bajo presión reducida. El clorhidrato crudo obtenido se disolvió en agua, y se añadió al mismo DOWEX 50WX8-200. La resina se lavó con agua, seguida de elución con amoníaco acuoso a 4%. El eluato se concentró para dar el compuesto del título (7.0 mg).

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ: 1.23-1.75 (10H, m), 1.87 (2H, m), 2.04 (2H, m), 2.46-2.59 (2H, m), 2.84-2.95 (3H, m), 3.95 (1H, m), 6.95 (1H, s), 7.57 (1H, s).

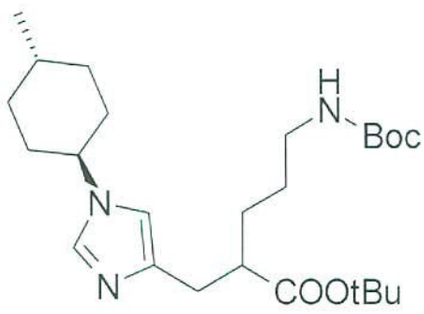
HRMS (ESI): m/z calculada para $C_{15}H_{25}N_3NaO_2$: 302.1845 $[M + Na]^+$; encontrado: 302.1835.

EJEMPLO 2

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

[Paso 1] 5-[(Ter-butoxicarbonil)amino]-2-{[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil}valerato de ter-butilo

[Fórmula 86]



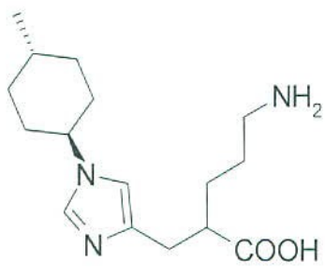
El compuesto (970 mg) obtenido en el ejemplo de referencia 1 se disolvió en acetonitrilo (7 mL), y se añadió al mismo cloruro de litio (100 mg). Después de agitación a temperatura ambiente por 1 hora, se añadió al mismo 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (0.38 mL). Después de más agitación a temperatura ambiente por 30 minutos, se añadió al mismo una solución del compuesto (350 mg) obtenido en el ejemplo de referencia 4 en acetonitrilo (4 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 14 horas. El solvente se destiló bajo presión reducida. Entonces, se añadió agua al residuo, y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el solvente se destiló bajo presión reducida. El producto crudo obtenido se disolvió en etanol

(10 mL). A la solución, se añadió catalizador de paladio a 10%-carbono (hidratado, 200 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 9 horas bajo una atmósfera de hidrógeno a presión normal. Después de filtración a través de celite, el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar un producto crudo. Este producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución: metanol-cloruro de metileno/metanol=20/1), para dar el compuesto del título (435 mg).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.94 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.05-1.14 (2H, m), 1.38 (9H, s), 1.41-1.68 (7H, m), 1.44 (9H, s), 1.81-1.87 (2H, m), 2.03-2.08 (2H, m), 2.60-2.69 (2H, m), 2.84 (1H, m), 3.05-3.15 (2H, m), 3.78 (1H, tt, J = 11.7, 3.9 Hz), 4.73 (1H, br), 6.67 (1H, s), 7.40 (1H, s).

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

[Fórmula 87]



Al compuesto (430 mg) obtenido en el paso 1 de este ejemplo, se añadió ácido clorhídrico 2 N (5 mL), y la mezcla se calentó a reflujo por 3 horas. Después de enfriamiento, el solvente se destiló bajo presión reducida. El clorhidrato crudo obtenido se disolvió en agua, y se añadió al mismo DOWEX 50WX8-200. La resina se lavó con agua, seguida de elución con amoníaco acuoso a 4%. El eluato se concentró, y el producto crudo se lavó con acetona, para dar el compuesto del título (90 mg).

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ: 0.95 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.07-1.20 (2H, m), 1.38-1.77 (7H, m), 1.79-1.87 (2H, m), 1.97-2.06 (2H, m), 2.43-2.57 (2H, m), 2.81-2.95 (3H, m), 3.92 (1H, tt, J = 11.7, 3.5 Hz), 6.93 (1H, s), 7.54 (1H, s).

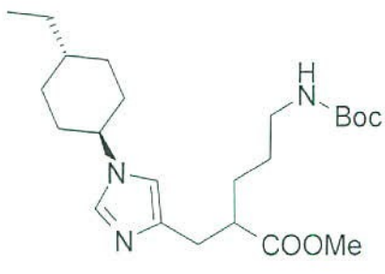
HRMS (ESI): m/z calculada para $C_{16}H_{28}N_3O_2$: 294.2182 $[M + H]^+$; encontrado: 294.2183.

EJEMPLO 3

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

[Paso 1] 5-[(Ter-butoxicarbonil)amino]-2-{[1-(trans-4-etilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil}valerato de metilo

[Fórmula 88]

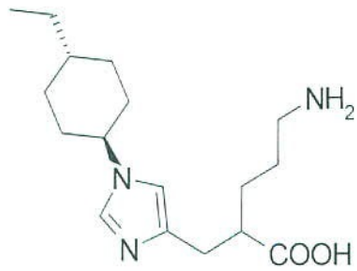


El compuesto (100 mg) obtenido en el ejemplo de referencia 5 y el compuesto (267 mg) obtenido en el ejemplo de referencia 3, se suspendieron en ciclohexano (5 mL). A esta suspensión, se añadió una solución de piperidina (0.048 mL) y ácido propiónico (0.036 mL) en ciclohexano (2 mL), y la mezcla se calentó a reflujo por 10 horas. Después de enfriamiento, a la solución de reacción se añadió carbonato de potasio acuoso, y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución de cloruro de sodio saturado, entonces se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el solvente se destiló bajo presión reducida. El producto crudo obtenido se disolvió en metanol (8 mL). A la solución, se añadió catalizador de paladio a 10%-carbono (hidratado, 200 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 8 horas bajo una atmósfera de hidrógeno a presión normal. Después de filtración a través de celite, el filtrado se concentró bajo presión reducida, para dar un producto crudo. Este producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución: hexano/acetato de etilo=2/1-1/2), para dar el compuesto del título (185 mg).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.91 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.06 (2H, m), 1.15-1.68 (9H, m), 1.44 (9H, s), 1.93 (2H, m), 2.09 (2H, m), 2.71 (1H, dd, J = 13.7, 5.9 Hz), 2.80 (1H, m), 2.89 (1H, dd, J = 13.7, 7.8 Hz), 3.03-3.17 (2H, m), 3.63 (3H, s), 3.81 (1H, tt, J = 12.1, 3.9 Hz), 4.76 (1H, br), 6.68 (1H, s), 7.47 (1H, s).

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

[Fórmula 89]



Al compuesto (180 mg) obtenido en el paso 1 de este ejemplo, se añadió ácido clorhídrico 5 N (4 mL), y la mezcla se calentó a reflujo por 3 horas. Después de enfriamiento, el solvente se destiló bajo presión reducida. El clorhidrato crudo obtenido se disolvió en metanol, y se añadió al mismo DOWEX 50WX8-200. La resina se lavó con agua, seguida de elución con amoníaco acuoso a 4%. El eluato se concentró, y el producto crudo se lavó con acetona, para dar el compuesto del título (53 mg).

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ: 0.92 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.10 (2H, m), 1.17-1.33 (3H, m), 1.42-1.75 (6H, m), 1.91 (2H, m), 2.05 (2H, m), 2.43-2.58 (2H, m), 2.79-2.95 (3H, m), 3.93 (1H, tt, J = 12.1, 3.5 Hz), 6.94 (1H, s), 7.56 (1H, s).

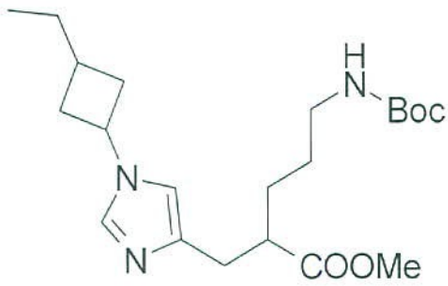
HRMS (ESI): m/z calculada para $C_{17}H_{30}N_3O_2$: 308.2338 $[M + H]^+$; encontrado: 308.2338.

EJEMPLO 4

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

[Paso 1] 5-[(Ter-butoxicarbonil)amino]-2-{[1-(3-etilciclobutil)-1H-imidazol-4-il]metil}valerato de metilo

[Fórmula 90]



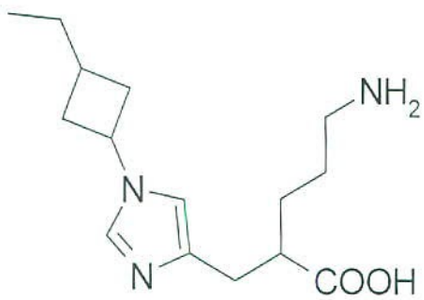
El compuesto (115 mg) obtenido en el ejemplo de referencia 6 y el compuesto (355 mg) obtenido en el ejemplo de referencia 3, se suspendieron en ciclohexano (6 mL). A la suspensión, se añadió una solución de piperidina (0.064 mL) y ácido propiónico (0.048 mL) en ciclohexano (3 mL), y la mezcla se calentó a reflujo por 14 horas. Después de enfriamiento, se añadió carbonato de potasio acuoso a la solución de reacción, y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución de cloruro de sodio saturado, entonces se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el solvente se destiló bajo presión reducida. El producto crudo obtenido se disolvió en etanol (5 mL). A la solución, se añadió catalizador de paladio a 10%-carbono (hidratado, 200 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 8 horas bajo una atmósfera de hidrógeno a presión normal. Después de filtración a través de celite, el filtrado se concentró bajo presión reducida

para dar un producto crudo. Este producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución: hexano/acetato de etilo=1/1-1/2), para dar el compuesto del título (190 mg, mezcla diastereomérica, trans:cis=1:1).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.86 (1.5H, t, J = 7.3 Hz), 0.90 (1.5H, t, J = 7.3 Hz), 1.44 (9H, s), 1.44-1.70 (6H, m), 1.81-1.90 (1H, m), 1.94-2.04 (0.5H, m), 2.18-2.30 (1.5H, m), 2.37-2.47 (1H, m), 2.57-2.64 (1H, m), 2.66-2.73 (1H, m), 2.76-2.83 (1H, m), 2.86-2.93 (1H, m), 3.04-3.17 (2H, m), 3.64 (3H, s), 4.34 (0.5H, tt, J = 9.3, 7.8 Hz), 4.58 (0.5H, tt, J = 7.8, 7.3 Hz), 4.79 (1H, br), 6.68 (0.5H, s), 6.73 (0.5H, s), 7.39 (0.5H, s), 7.42 (0.5H, s).

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

[Fórmula 91]



Al compuesto (185 mg) obtenido en el paso 1 de este ejemplo, se añadió ácido clorhídrico 5 N (4 mL), y la mezcla se calentó a reflujo por 3 horas. Después de enfriamiento, el solvente se destiló bajo presión reducida. El clorhidrato crudo obtenido se disolvió en metanol, y se añadió al mismo DOWEX 50WX8-200. La resina se lavó con metanol, seguida de

elución con amoníaco acuoso a 4%. El eluato se concentró, y el producto crudo se lavó con acetona, para dar el compuesto del título (51 mg, mezcla diastereomérica, trans:cis=1:1).

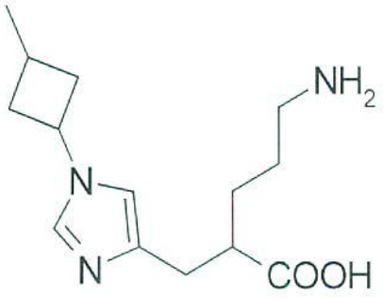
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ: 0.87 (1.5H, t, J = 7.4 Hz), 0.91 (1.5H, t, J = 7.4 Hz), 1.45-1.73 (6H, m), 1.85-2.06 (1H, m), 2.17-2.29 (1.5H, m), 2.41-2.64 (4H, m), 2.82-2.95 (3H, m), 4.47 (0.5H, tt, J = 9.4, 7.8 Hz), 4.72 (0.5H, tt, J = 8.2, 7.8 Hz), 6.97 (0.5H, s), 7.03 (0.5H, s), 7.53 (0.5H, s), 7.56 (0.5H, s).

HRMS (ESI): m/z calculada para $C_{15}H_{26}N_3O_2$: 280.2025 $[M + H]^+$; encontrado: 280.2015.

EJEMPLO 5

Ácido 5-amino-2-{[1-(3-metilciclobutil)-1H-imidazol-4-il]metil}valérico

[Fórmula 92]



Se obtuvo el compuesto del título (2.0 mg, mezcla diastereomérica, trans:cis=1:1) a partir del compuesto (10 mg) obtenido en el ejemplo de referencia 7, de la misma manera como en el ejemplo 4.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ: 1.15 (1.5H, d, J = 6.6 Hz), 1.24 (1.5H, d, J = 6.6 Hz), 1.44-1.72 (4H, m), 1.85-1.96 (1H, m),

2.10-2.22 (1.5H, m), 2.41-2.63 (4.5H, m), 2.81-2.95 (3H, m), 4.45 (0.5H, tt, J = 9.4, 7.4 Hz), 4.79 (0.5H, tt, J = 7.8, 7.8 Hz), 6.98 (0.5H, s), 7.02 (0.5H, s), 7.54 (0.5H, s), 7.57 (0.5H, s).

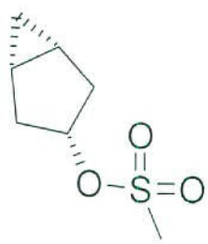
HRMS (ESI): m/z calculada para $C_{14}H_{24}N_3O_2$: 266.1869 $[M + H]^+$; encontrado: 266.1874.

EJEMPLO 6

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

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

[Fórmula 93]



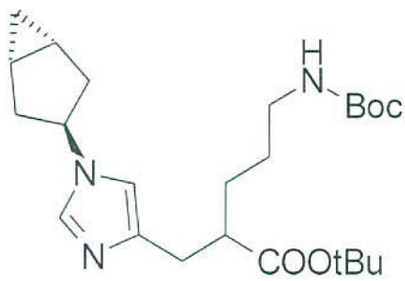
A una solución de (1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]hexan-3-ol (1.00 g) en cloruro de metileno (10 mL), se añadieron a 0°C trietilamina (1.70 mL) y cloruro de metansulfonilo (0.94 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 12 horas. A la solución de reacción, se añadió agua, y la materia orgánica se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el solvente se destiló bajo presión reducida, para dar un producto crudo. Este producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de

elución: hexano/acetato de etilo=4/1-2/1), para dar el compuesto del título (1.34 g).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.44 (1H, m), 0.54 (1H, m), 1.35 (2H, m), 2.10 (2H, m), 2.26 (2H, m), 2.96 (3H, s), 5.19 (1H, m).

[Paso 2] (2RS)-2-({1-[(1R,3s,5S)-biciclo[3.1.0]hexan-3-il]-1H-imidazol-4-il}metil)-5-[(ter-butoxicarbonil)amino]valerato de ter-butilo

[Fórmula 94]



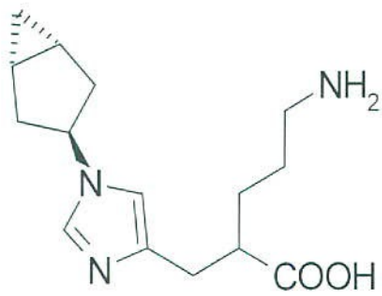
El compuesto (250 mg) obtenido en el ejemplo de referencia 2 se disolvió en N,N-dimetilformamida (4 mL), y se añadieron al mismo carbonato de cesio (690 mg) y el compuesto (250 mg) obtenido en el paso 1 de este ejemplo. Después de agitación a 110°C por 9 horas, a la solución de reacción se añadió agua, y la materia orgánica se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con agua, entonces se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el solvente se destiló bajo presión reducida, para dar un producto crudo. Este producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución: cloruro de metileno-cloruro de metileno/metanol=10/1), para dar el compuesto del título (55

mg).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.26 (1H, dt, J = 5.7, 3.9 Hz), 0.47 (1H, td, J = 7.8, 5.7 Hz), 1.38 (9H, s), 1.44 (9H, s), 1.35-2.07 (8H, m), 2.26-2.33 (2H, m), 2.58-2.68 (2H, m), 2.83 (1H, m), 3.05-3.15 (2H, m), 4.03 (1H, tt, J = 10.2, 7.4 Hz), 4.75 (1H, br), 6.65 (1H, s), 7.37 (1H, s).

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

[Fórmula 95]



El compuesto (55 mg) obtenido en el paso 2 de este ejemplo se disolvió en cloruro de metileno (2 mL). A la solución, se añadió ácido trifluoroacético (1 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 5 horas. Entonces, el solvente se destiló bajo presión reducida. Se añadió tolueno al residuo, y el solvente se destiló de nuevo bajo presión reducida. El trifluoroacetato crudo obtenido se disolvió en agua, y se añadió al mismo DOWEX 50WX8-200. La resina se lavó con metanol, seguida de elución con amoníaco acuoso a 4%. El eluato se concentró, y el producto crudo se lavó con acetona, para dar el compuesto del título (30 mg).

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ: 0.34 (1H, dt, J = 5.4, 3.9 Hz),

0.45 (1H, td, J = 7.4, 5.4 Hz), 1.38-1.45 (2H, m), 1.46-1.71 (4H, m), 2.03-2.11 (2H, m), 2.23-2.30 (2H, m), 2.44-2.57 (2H, m), 2.82-2.95 (3H, m), 4.21 (1H, tt, J = 10.2, 7.4 Hz), 6.92 (1H, s), 7.50 (1H, s).

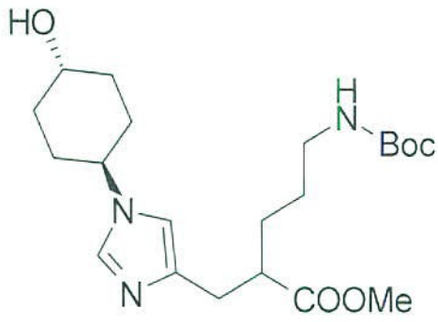
HRMS (ESI): m/z calculada para $C_{15}H_{23}N_3NaO_2$: 300.1688 $[M + Na]^+$; encontrado: 300.1679.

EJEMPLO 7

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

[Paso 1] 5-[(Ter-butoxicarbonil)amino]-2-{[1-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil}valerato de metilo

[Fórmula 96]



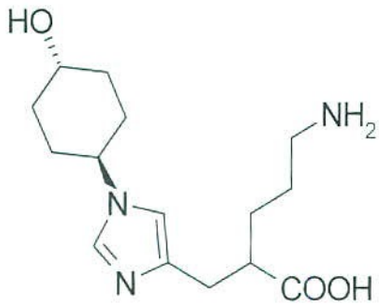
El compuesto (185 mg) obtenido en el ejemplo de referencia 8 y el compuesto (524 mg) obtenido en el ejemplo de referencia 3, se suspendieron en ciclohexano (6 mL). A la suspensión, se añadió una solución de piperidina (0.094 mL) y ácido propiónico (0.071 mL) en ciclohexano (2 mL), y la mezcla se calentó a reflujo por 12 horas. Después de enfriamiento, a la solución de reacción se añadió carbonato de potasio acuoso, y la materia orgánica se extrajo con

acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución de cloruro de sodio saturado, entonces se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el solvente se destiló bajo presión reducida. El producto crudo obtenido se disolvió en metanol (6 mL). A la solución, se añadió catalizador de paladio a 10%-carbono (hidratado, 200 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 7 horas bajo una atmósfera de hidrógeno a presión normal. Después de filtración a través de celite, el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar un producto crudo. Este producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución: cloruro de metileno-cloruro de metileno/metanol=9/1), para dar el compuesto del título (326 mg).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.40-1.88 (8H, m), 1.43 (9H, s), 2.08-2.16 (4H, m), 2.70 (1H, dd, J = 14.6, 6.3 Hz), 2.80 (1H, m), 2.89 (1H, dd, J = 14.6, 8.3 Hz), 3.03-3.15 (2H, m), 3.63 (3H, s), 3.72 (1H, m), 3.88 (1H, m), 4.73 (1H, br), 6.67 (1H, s), 7.47 (1H, s).

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

[Fórmula 97]



Al compuesto (246 mg) obtenido en el paso 1 de este ejemplo, se añadió ácido clorhídrico 5 N (5 mL), y la mezcla se calentó a reflujo por 3 horas. Después de enfriamiento, el solvente se destiló bajo presión reducida. El clorhidrato crudo obtenido se disolvió en metanol, y se añadió al mismo DOWEX 50WX8-200. La resina se lavó con agua, seguida de elución con amoníaco acuoso a 4%. El eluato se concentró, y el producto crudo se lavó con acetona, para dar el compuesto del título (74 mg).

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ: 1.39-1.87 (8H, m), 2.01-2.13 (4H, m), 2.53-2.69 (2H, m), 2.84-2.97 (3H, m), 3.64 (1H, m), 4.09 (1H, m), 7.10 (1H, s), 8.01 (1H, s).

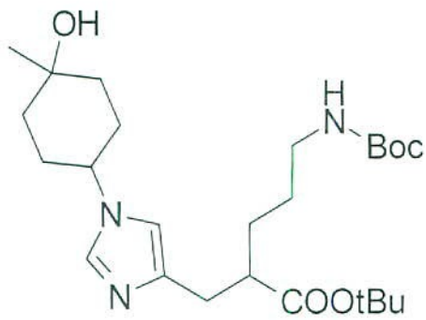
HRMS (ESI): m/z calculada para $C_{15}H_{26}N_3O_3$: 296.1974 $[M + H]^+$; encontrado: 296.1975.

EJEMPLO 8

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

[Paso 1] 5-[(Ter-butoxicarbonil)amino]-2-{[1-(4-hidroxi-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil}valerato de ter-butilo

[Fórmula 98]



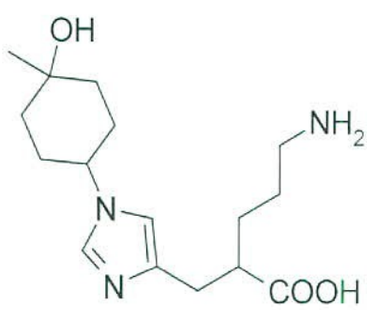
El compuesto (796 mg) obtenido en el ejemplo de referencia 1 se disolvió en acetonitrilo (6 mL), y se añadió al mismo cloruro de litio (111 mg). Después de agitación a temperatura ambiente por 1 hora, se añadió al mismo 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (0.34 mL). Después de más agitación a temperatura ambiente por 1 hora, una solución del compuesto (300 mg) obtenido en el ejemplo de referencia 9 en acetonitrilo (4 mL) se añadió al mismo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 12 horas. El solvente se destiló bajo presión reducida. Entonces, se añadió agua al residuo, y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el solvente se destiló bajo presión reducida. El producto crudo obtenido se disolvió en etanol (10 mL). A la solución, se añadió catalizador de paladio a 10%-carbono (hidratado,

150 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 9 horas bajo una atmósfera de hidrógeno a presión normal. Después de filtración a través de celite, el filtrado se concentró bajo presión reducida, para dar un producto crudo. Este producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución: hexano/acetato de etilo=2/1-1/3), para dar una mezcla diastereomérica del compuesto del título (431 mg, trans:cis=1:3).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.29 (2.25H, s), 1.33 (0.75H, s), 1.38 (9H, s), 1.43 (9H, s), 1.47-1.69 (6H, m), 1.75-1.90 (4H, m), 2.05-2.12 (2H, m), 2.61-2.70 (2H, m), 2.80-2.88 (1H, m), 3.04-3.17 (2H, m), 3.81 (0.75H, tt, J = 12.2, 3.9 Hz), 3.93 (0.25H, m), 4.74 (1H, br), 6.70 (0.25H, s), 6.72 (0.75H, s), 7.44 (0.25H, s), 7.45 (0.75H, s).

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

[Fórmula 99]



Al compuesto (306 mg) obtenido en el paso 1 de este ejemplo, se añadió ácido clorhídrico 2 N (5 mL), y la mezcla se agitó a 40°C por 3 horas y a 55°C por 5 horas. Después de enfriamiento, el solvente se destiló bajo presión reducida. El clorhidrato crudo obtenido se disolvió en agua, y se añadió al mismo DOWEX 50WX8-200. La resina se lavó con agua,

seguida de elución con amoníaco acuoso a 4%. El eluato se concentró, y el producto crudo se lavó con acetona, para dar una mezcla diastereomérica del compuesto del título (50 mg, trans:cis=1:3).

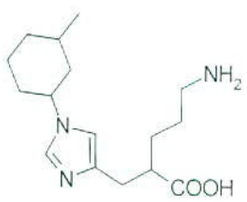
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.23 (2.25H, s), 1.31 (0.75H, s), 1.47-1.90 (10H, m), 1.97-2.11 (2H, m), 2.46-2.59 (2H, m), 2.83-2.95 (3H, m), 3.97 (0.75H, tt, J = 12.2, 3.9 Hz), 4.04 (0.25H, m), 6.97 (0.25H, s), 6.99 (0.75H, s), 7.63 (0.25H, s), 7.64 (0.75H, s).

HRMS (ESI): m/z calculada para $C_{16}H_{28}N_3O_3$: 310.2131 $[M + H]^+$; encontrado: 310.2123.

EJEMPLO 9

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

[Fórmula 100]



El compuesto del título (10 mg) se obtuvo de la misma manera como en el ejemplo 6, usando 3-metilciclohexanol (1.84 g) en lugar de (1R,3R,5S)-biciclo[3.1.0]hexan-3-ol.

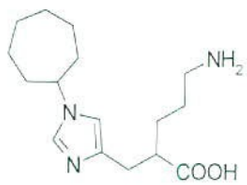
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ: 1.05 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.32-1.40 (1H, m), 1.47-1.55 (1H, m), 1.55-1.76 (7H, m), 1.78-1.87 (1H, m), 1.90-2.05 (3H, m), 2.46-2.58 (2H, m), 2.84-2.95 (3H, m), 4.24 (1H, m), 6.96 (1H, s), 7.57 (1H, s).

HRMS (ESI): m/z calculada para $C_{16}H_{28}N_3O_2$: 294.21815 $[M + H]^+$; encontrado: 294.21898.

EJEMPLO 10

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

[Fórmula 101]



El compuesto del título (30 mg) se obtuvo de la misma manera como en los pasos 1 y 3 del ejemplo 1, usando bromocicloheptano (890 mg) en lugar de 3-bromociclohexeno.

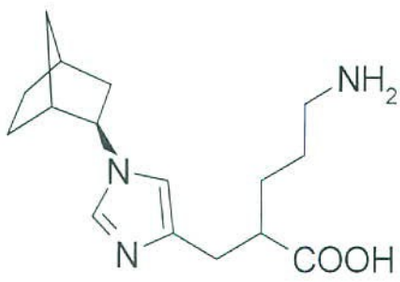
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ: 1.46-1.74 (10H, m), 1.74-1.88 (2H, m), 1.85-1.94 (2H, m), 1.99-2.08 (2H, m), 2.45-2.58 (2H, m), 2.82-2.95 (3H, m), 4.16 (1H, m), 6.93 (1H, s), 7.57 (1H, s).

HRMS (ESI): m/z calculada para $C_{16}H_{28}N_3O_2$: 294.21815 $[M + H]^+$; encontrado: 294.21863.

EJEMPLO 11

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

[Fórmula 102]



El compuesto del título (0.19 g) se obtuvo a partir del compuesto (0.21 g) obtenido en el ejemplo de referencia 10, de la misma manera como en el ejemplo 3.

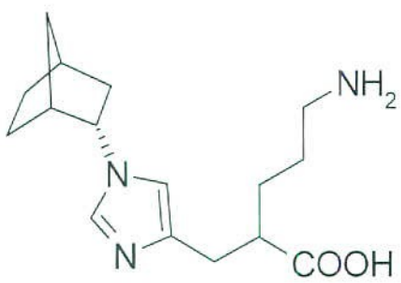
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ: 1.21-1.37 (3H, m), 1.46-1.71 (7H, m), 1.77-1.84 (1H, m), 1.90-1.97 (1H, m), 2.38-2.45 (2H, m), 2.45-2.57 (2H, m), 2.83-2.95 (3H, m), 4.04-4.10 (1H, m), 6.93 (1H, s), 7.56 (1H, s).

HRMS (ESI): m/z calculada para $C_{16}H_{26}N_3O_2$: 292.20250 $[M + H]^+$; encontrado: 292.20319.

EJEMPLO 12

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

[Fórmula 103]



El compuesto del título (0.07 g) se obtuvo a partir del compuesto (0.17 g) obtenido en el ejemplo de referencia 11, de la misma manera como en el ejemplo 3.

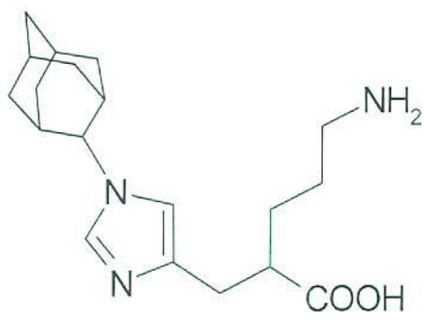
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ: 1.15-1.23 (1H, m), 1.33-1.43 (2H, m), 1.44-1.55 (2H, m), 1.55-1.71 (6H, m), 2.10-2.18 (1H, m), 2.33-2.37 (1H, m), 2.46-2.59 (3H, m), 2.83-2.95 (3H, m), 4.43-4.50 (1H, m), 6.93 (1H, s), 7.57 (1H, s).

HRMS (ESI): m/z calculada para $C_{16}H_{26}N_3O_2$: 292.20250 $[M + H]^+$; encontrado: 292.20252.

EJEMPLO 13

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

[Fórmula 104]



El compuesto del título (0.04 g) se obtuvo a partir del compuesto (0.15 g) obtenido en el ejemplo de referencia 12, de la misma manera como en el ejemplo 3.

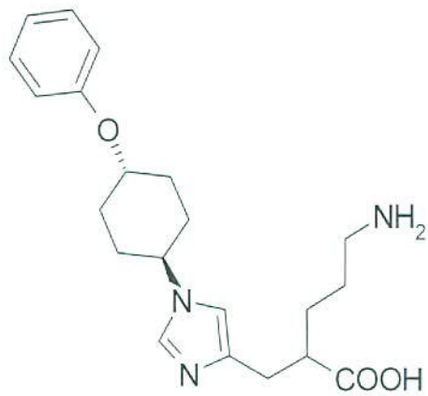
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ: 1.48-1.57 (1H, m), 1.58-1.72 (5H, m), 1.77-1.86 (5H, m), 1.92-1.99 (3H, m), 2.01-2.07 (2H, m), 2.48-2.61 (4H, m), 2.85-2.95 (3H, m), 4.17 (1H, s), 7.03 (1H, s), 7.65 (1H, s).

HRMS (ESI): m/z calculada para $C_{19}H_{30}N_3O_2$: 332.23380 $[M + H]^+$; encontrado: 332.23325.

EJEMPLO 14

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

[Fórmula 105]



El compuesto del título (7 mg) se obtuvo a partir del compuesto (0.07 g) obtenido en el ejemplo de referencia 13, de la misma manera como en el ejemplo 3.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ: 1.47-1.73 (6H, m), 1.84-1.95 (2H, m), 2.08-2.16 (2H, m), 2.21-2.28 (2H, m), 2.46-2.59 (2H, m), 2.84-2.95 (3H, m), 4.09 (1H, m), 4.36 (1H, m), 6.88-6.95 (3H, m), 6.97 (1H, s), 7.23-7.28 (2H, m), 7.59 (1H, s).

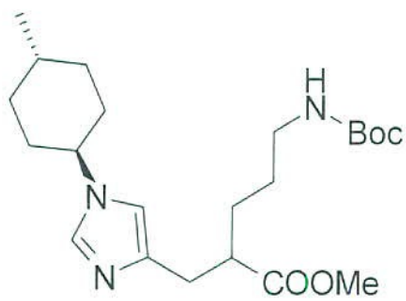
HRMS (ESI): m/z calculada para $C_{21}H_{30}N_3O_3$: 372.22872 $[M + H]^+$; encontrado: 372.22850.

EJEMPLO 15

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

[Paso 1] 5-[(Ter-butoxicarbonil)amino]-2-{[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil}valerato de metilo

[Fórmula 106]



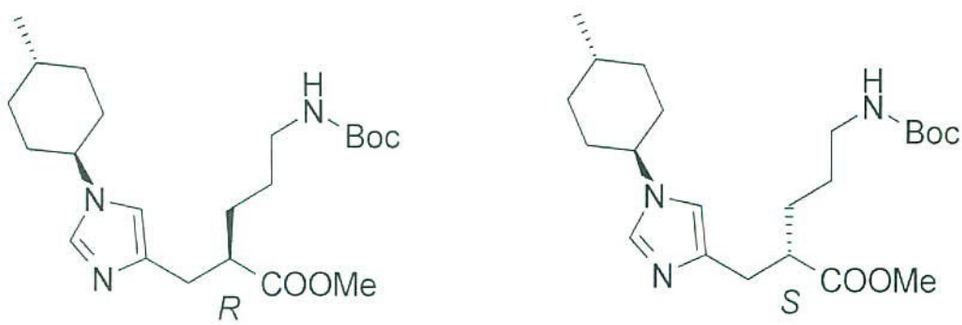
El compuesto (300 mg) obtenido en el ejemplo de referencia 4 y el compuesto (860 mg) obtenido en el ejemplo de referencia 3, se suspendieron en ciclohexano (10 mL). A la suspensión, se añadió una solución de piperidina (0.154 mL) y ácido propiónico (0.116 mL), y la mezcla se calentó a reflujo por 48 horas. Después de enfriamiento, a la solución de reacción se añadió carbonato de potasio acuoso, y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución de cloruro de sodio saturado, entonces se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el solvente se destiló bajo presión reducida. El producto crudo obtenido se disolvió en etanol (12 mL). A la solución, se añadió catalizador de paladio a 10%-carbono (hidratado, 250 mg), y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a

presión normal a temperatura ambiente por 4 horas y a 60°C por 2.5 horas. Después de filtración a través de celite, el filtrado se concentró bajo presión reducida, para dar un producto crudo. Este producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución: hexano/acetato de etilo=2/1-1/3), para dar el compuesto del título (562 mg).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.94 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.02-1.15 (2H, m), 1.34-1.69 (7H, m), 1.43 (9H, s), 1.80-1.87 (2H, m), 1.99-2.09 (2H, m), 2.69 (1H, dd, J = 13.7, 6.3 Hz), 2.79 (1H, m), 2.88 (1H, dd, J = 13.7, 7.4 Hz), 3.03-3.13 (2H, m), 3.63 (3H, s), 3.79 (1H, tt, J = 12.1, 3.9 Hz), 4.76 (1H, br), 6.67 (1H, s), 7.47 (1H, s).

[Paso 2] (2R)-5-[(ter-butoxicarbonil)amino]-2-{[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil}valerato de metilo y (2S)-5-[(ter-butoxicarbonil)amino]-2-{[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil}valerato de metilo

[Fórmula 107]



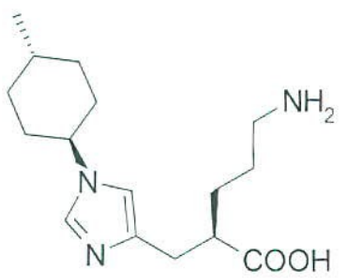
El compuesto (40 mg) obtenido en el paso 1 de este ejemplo se disolvió en hexano (1.5 mL) y etanol (0.5 mL), y se resolvió ópticamente mediante cromatografía de líquidos de alto rendimiento usando una columna semi-preparativa

CHIRALPAK IA (2.0 cm x 25.0 cm). Magnitud de flujo: 15 mL/min, solvente de elución: hexano/etanol=75/25, longitud de onda de detección: 220 nm.

El solvente del eluato que contenía al compuesto ópticamente activo se destiló bajo presión reducida, para dar respectivamente cada enantiómero (15 mg). Se confirmó mediante cromatografía de líquidos de alto rendimiento analítica, que ambos enantiómeros son compuestos ópticamente puros. Columna: CHIRALPAK IA (0.46 cm x 25.0 cm), magnitud de flujo: 1 mL/min, solvente de elución: hexano/etanol=80/20<v/v>, longitud de onda de detección: 220 nm, tiempo de retención: (2R)-5-[(ter-butoxicarbonil)amino]-2-{[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil}valerato de metilo (7.2 minutos), (2S)-5-[(ter-butoxicarbonil)amino]-2-{[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil}valerato de metilo (11.2 minutos).

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

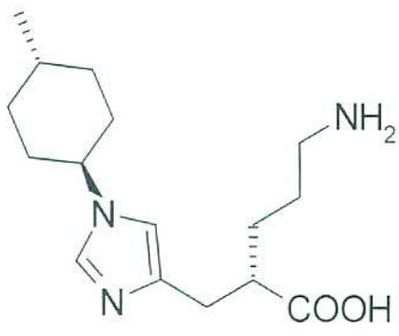
[Fórmula 108]



Al (2R)-5-[(ter-butoxicarbonil)amino]-2-{[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil}valerato de metilo (15.0 mg) obtenido en el paso 2 de este ejemplo, se añadió ácido clorhídrico 5 N (2 mL), y la mezcla se calentó a reflujo por 4 horas. Después de enfriamiento, el solvente se destiló bajo presión reducida. El clorhidrato crudo obtenido se disolvió en metanol, y se añadió DOWEX 50WX8-200 al mismo. La resina se lavó con agua, seguida de elución con amoníaco acuoso a 4%. El eluato se concentró, y el producto crudo se lavó con acetona, para dar el compuesto del título (2.2 mg).

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

[Fórmula 109]



Al (2S)-5-[(ter-butoxicarbonil)amino]-2-{[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil}valerato de metilo (15.0 mg) obtenido en el paso 2 de este ejemplo, se añadió ácido clorhídrico 5 N (2 mL), y la mezcla se calentó a reflujo por 4 horas. Después de enfriamiento, el solvente se destiló bajo presión reducida. El clorhidrato crudo obtenido se disolvió en metanol, y se añadió al mismo DOWEX 50WX8-200 (200 mg). La resina se lavó con agua, seguida de elución con amoníaco acuoso (4%, 80 mL). El eluato se concentró, y el

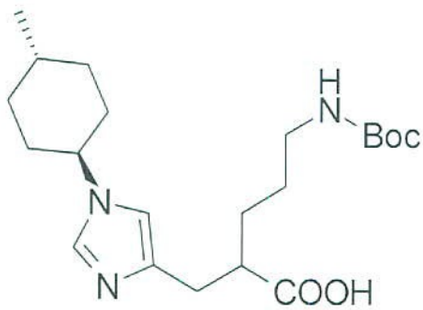
producto crudo se lavó con acetona, para dar el compuesto del título (1.8 mg).

EJEMPLO 16

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

[Paso 1] Ácido 5-[(ter-butoxicarbonil)amino]-2-{[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil}valérico

[Fórmula 110]

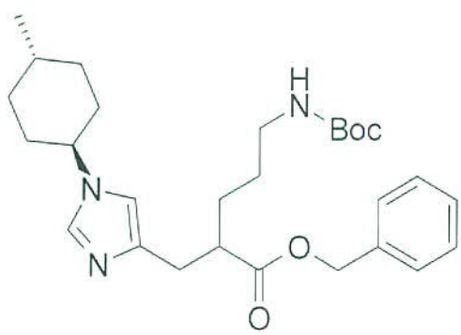


El compuesto (7.00 g) obtenido en el paso 1 del ejemplo 15 se disolvió en un solvente mixto de tetrahidrofurano (70 mL) y agua (14 mL). A la solución, se añadió monohidrato de hidróxido de litio (1.26 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante la noche. La solución de reacción se neutralizó mediante la adición de ácido clorhídrico 2 N (8.6 mL), y el solvente se destiló bajo presión reducida. Al residuo obtenido, se añadió cloruro de metileno, y la mezcla se secó sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida, para dar un producto crudo del compuesto del título. Este producto crudo se usó directamente en la siguiente reacción.

MS (ESI) m/z 394 $(M + H)^+$.

[Paso 2] 5-[(Ter-butoxicarbonil)amino]-2-{[1-(trans-4-metilciclohexil-1H-imidazol-4-il]metil}valerato de bencilo

[Fórmula 111]



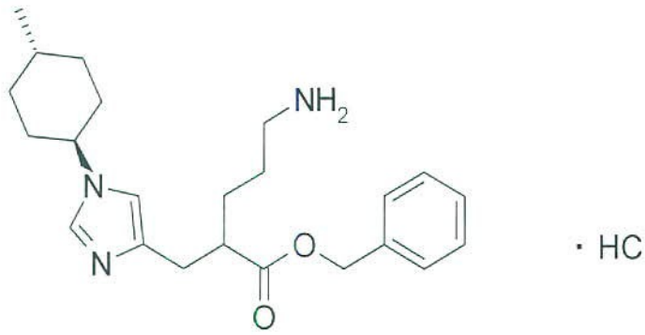
El ácido 5-[(ter-butoxicarbonil)amino]-2-{[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil}valérico obtenido en el paso 1 de este ejemplo se disolvió en cloruro de metileno (150 mL). A la solución, se añadieron a temperatura ambiente alcohol bencílico (8.85 mL), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (4.95 g) y 4-dimetilaminopiridina (3.15 g), y la mezcla se agitó por 18 horas. La materia orgánica se extrajo con cloruro de metileno y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se destiló entonces bajo presión reducida. El producto crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución: hexano/acetato de etilo=7/3-acetato de etilo), para dar el compuesto del título (8.45 g).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.94 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.01-1.13 (2H, m), 1.38-1.72 (16H, m), 1.79-1.86 (2H, m), 1.97-2.04 (2H, m), 2.71 (1H, dd, J = 14.1, 5.9 Hz), 2.80-2.87 (1H, m), 2.91 (1H, dd, J = 14.1, 7.8 Hz), 3.07 (2H, br s), 3.68-3.76 (1H, m), 4.68 (1H, br s), 5.10 (2H, s), 6.57 (1H, s), 7.29-7.40 (6H, m).

MS (ESI) m/z 484 $(M + H)^+$.

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

[Fórmula 112]



El 5-[(ter-butoxicarbonil)amino]-2-{[1-(trans-4-metilciclohexil-1H-imidazol-4-il]metil}valerato de bencilo obtenido en el paso 2 de este ejemplo, se disolvió en 1,4-dioxano (40 mL). A la solución, se añadió gota a gota a temperatura ambiente una solución de ácido clorhídrico 4 N en 1,4-dioxano (40 mL), y la mezcla se agitó entonces por 24 horas. El solvente en la solución de reacción se destiló bajo presión reducida, para dar un producto crudo del compuesto del título (8.04 g).

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ: 0.97 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.11-1.22 (2H, m), 1.43-1.54 (1H, m), 1.62-1.89 (8H, m), 1.99-2.06 (2H, m), 2.88-3.04 (5H, m), 4.10 (1H, tt, J = 12.1, 3.9 Hz), 5.07 (1H, d, J = 12.1 Hz), 5.15 (1H, d, J = 12.1 Hz), 7.28-7.37 (6H, m), 8.82 (1H, d, J = 1.6 Hz).

MS (ESI) m/z 384 $(M + H)^+$.

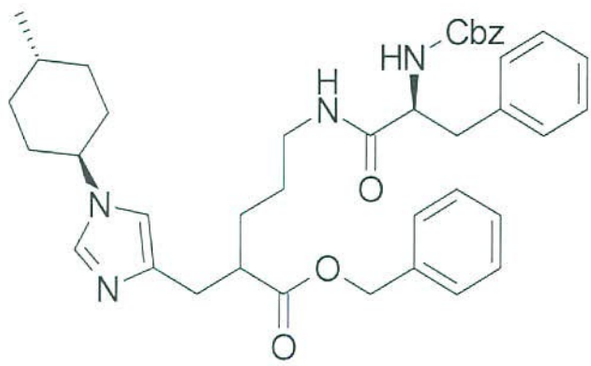
EJEMPLO 17

Ácido 2-{[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-

il]metil}-5-(L-fenilalanilamino)valérico

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

[Fórmula 113]



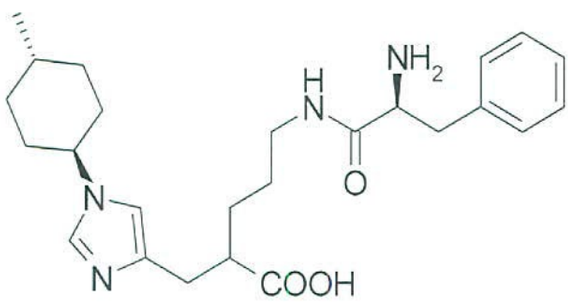
El compuesto (200 mg) obtenido en el ejemplo 16 se disolvió en N,N-dimetilformamida (6 mL). A la solución, se añadieron a temperatura ambiente N-[(benciloxi)carbonil]-L-fenilalanina (197 mg), hidrato de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (DMT-MM, 90%, 182 mg) y trietilamina (135 µl), y la mezcla se agitó por 3 días. A la solución de reacción, se añadió acetato de etilo, y la mezcla se lavó tres veces con solución de cloruro de sodio a 10% y posteriormente se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se destiló bajo presión reducida. El producto crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución: hexano/acetato de etilo=1/1-acetato de etilo), para dar el compuesto del título (254 mg).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.94 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.07 (2H, q, J = 12.9 Hz), 1.43-1.55 (7H, m), 1.80-1.84 (2H, m), 1.97-1.99 (2H, m), 2.67-2.88 (3H, m), 3.08-3.15 (3H, m), 3.68-3.70 (0.5H, m), 4.40-4.41 (0.5H, m), 5.05-5.10 (4H, m), 5.60-5.63 (1H, m), 6.54-6.56 (2H, m), 7.16-7.21 (4H, m), 7.29-7.52 (7H, m).

MS (ESI) m/z 665 $(M + H)^+$.

[Paso 2] Ácido 2-{[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil}-5-(L-fenilalanilamino)valérico

[Fórmula 114]



El compuesto obtenido en el paso 1 de este ejemplo se disolvió en etanol (8 mL). A la solución, se añadió catalizador de paladio a 10%-carbono (hidratado, 85 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 5 horas bajo una atmósfera de hidrógeno a presión normal. El solvente en la solución de reacción se destiló bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante CLAR preparativa de fase invertida, para dar el compuesto del título (128 mg).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.95 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.07-1.14 (2H, m), 1.41-1.44 (2H, m), 1.59-1.72 (5H, m), 1.84-1.88 (2H, m), 2.07-2.11 (2H, m), 2.71-2.80 (4H, m), 3.23-3.25 (3H,

m), 3.62-3.65 (1H, m), 3.82-3.83 (1H, m), 6.75 (1H, s), 7.23-7.30 (5H, m).

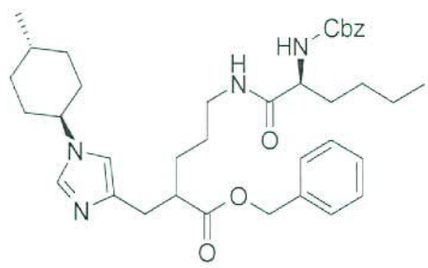
HRMS (ESI): m/z calculada para $C_{25}H_{37}N_4O_3$: 441.28656 $[M + H]^+$; encontrado: 441.28690.

EJEMPLO 18

Ácido 2-{[1-(Trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil}-5-(L-norleucilamino)valérico

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

[Fórmula 115]

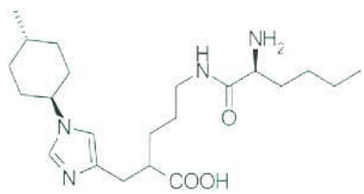


Se obtuvo el compuesto del título (244 mg) a partir del compuesto (200 mg) obtenido en el ejemplo 16 y N-[(benciloxi)carbonil]-L-norleucina (174 mg), de la misma manera como en el paso 1 del ejemplo 17.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.83-0.88 (3H, m), 0.94 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.02-1.12 (2H, m), 1.23-1.74 (12H, m), 1.78-1.85 (2H, m), 1.96-2.02 (2H, m), 2.73-2.95 (3H, m), 3.17-3.32 (2H, m), 3.67-3.76 (1H, m), 4.10-4.18 (1H, m), 5.09-5.11 (4H, m), 5.55-5.58 (1H, m), 6.55 (0.5H, s), 6.57 (0.5H, s), 6.84-6.93 (1H, m), 7.36-7.30 (9H, m), 7.51 (1H, s).

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

[Fórmula 116]



Se obtuvo el compuesto del título (124 mg) a partir del compuesto (244 mg) obtenido en el paso 1 de este ejemplo, de la misma manera como en el paso 2 del ejemplo 17.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.84-0.89 (3H, m), 0.94 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.04-1.14 (2H, m), 1.26-1.68 (13H, m), 1.79-1.87 (2H, m), 2.03-2.10 (2H, m), 2.58-2.69 (2H, m), 2.85 (1H, dd, J = 14.5, 7.4 Hz), 3.11-3.27 (2H, m), 3.45-3.52 (1H, m), 3.77-3.83 (1H, m), 6.72 (1H, s), 7.52 (1H, s), 8.03 (1H, br s).

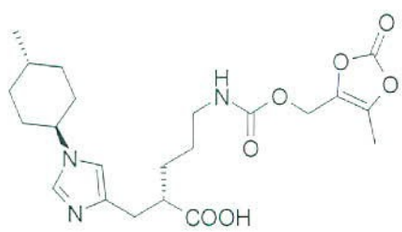
HRMS (ESI): m/z calculada para $C_{22}H_{39}N_4O_3$: 407.30221

$[M + H]^+$; encontrado: 407.30257.

EJEMPLO 19

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

[Fórmula 117]



El compuesto (200 mg) obtenido en el paso 4 del ejemplo 15 se disolvió en un solvente mixto de N,N-dimetilformamida (2 mL) y agua (1 mL). A la solución, se añadió a temperatura ambiente 4-nitrofenil carbonato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo (336 mg) (J. Med. Chem., 1996, Vol. 39, p. 480), y la mezcla se agitó por 4 días. El solvente en la solución de reacción se destiló bajo presión reducida, y el residuo se sometió entonces a cromatografía en capa delgada para obtener el compuesto del título (100 mg).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.96 (3H, d, J = 6.5 Hz), 1.08-1.18 (2H, m), 1.40-1.51 (2H, m), 1.55-1.78 (5H, m), 1.82-1.90 (2H, m), 2.07-2.15 (2H, m), 2.18 (3H, s), 2.70-2.84 (3H, m), 3.13-3.20 (2H, m), 3.86-3.95 (1H, m), 4.79 (2H, s), 5.18 (1H, br s), 6.78 (1H, s), 7.74 (1H, s).

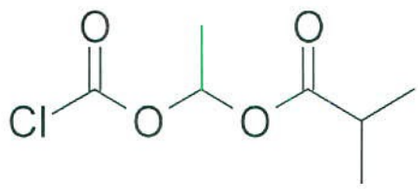
HRMS (ESI): m/z calculada para $C_{22}H_{32}N_3O_7$: 450.22402 $[M + H]^+$; encontrado: 450.22369.

EJEMPLO 20

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

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

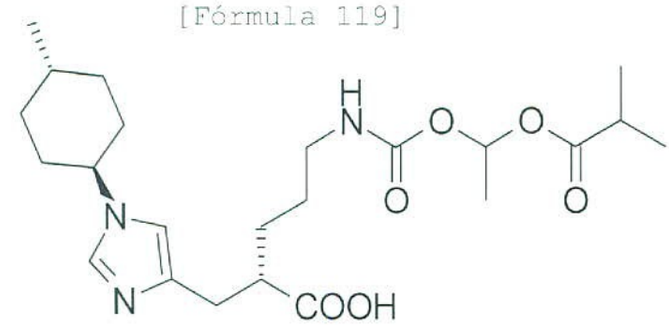
[Fórmula 118]



Se enfrió a -30°C, 2-metilpropionato de 1-{[(etiltio)carbonil]oxi}etilo (véase el documento WO2005/66122) (412 mg). Se añadió al mismo cloruro de sulfurilo (157 µl), y la mezcla se agitó entonces por 45 minutos. El solvente en la solución de reacción se destiló bajo presión reducida, para dar un producto crudo del compuesto del título.

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

[Fórmula 119]



El compuesto (500 mg) obtenido en el paso 4 del ejemplo 15 se disolvió en un solvente mixto de N,N-dimetilformamida (6 mL) y agua (2 mL). A la solución, se

añadió a 0°C una solución del compuesto obtenido en el paso 1 de este ejemplo en cloruro de metileno (1 mL), y la mezcla se agitó por 3 días. El solvente en la solución de reacción se destiló bajo presión reducida, y la materia orgánica se extrajo tres veces con un solvente mixto de acetato de etilo-metanol (95:5). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se destiló entonces bajo presión reducida, para dar un producto crudo. Este producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución: acetato de etilo-cloruro de metileno/metanol=95/5), y el sólido obtenido se lavó adicionalmente con agua para dar el compuesto del título de interés (97 mg).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.96 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.07-1.13 (2H, m), 1.16 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.41-1.49 (5H, m), 1.57-1.78 (5H, m), 1.84-1.90 (2H, m), 2.08-2.14 (2H, m), 2.53 (1H, tt, J = 7.0, 7.0 Hz), 2.70-2.85 (3H, m), 3.12-3.20 (2H, m), 3.84-3.92 (1H, m), 4.96 (1H, br s), 6.76-6.80 (2H, m), 7.71 (1H, s).

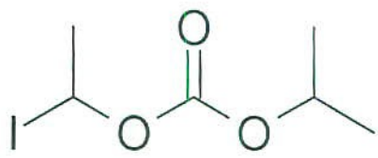
HRMS (ESI): m/z calculada para $C_{23}H_{38}N_3O_6$: 452.27606 $[M + Na]^+$; encontrado: 452.27610.

EJEMPLO 21

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

[Paso 1] Isopropil carbonato de 1-yodoetilo

[Fórmula 120]

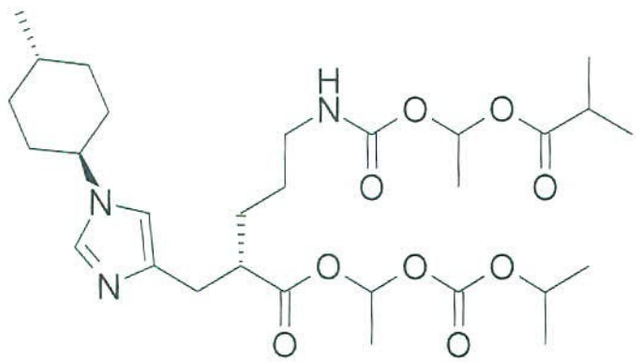


A una solución de isopropil carbonato de 1-cloroetilo (1.00 g) en tolueno (30 mL), se añadieron yoduro de sodio (2.10 g) y 18-corona-6 (185 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 100°C por 5 horas. A la solución de reacción, se añadió acetato de etilo, y la mezcla se lavó con agua y tiosulfato de sodio acuoso a 5% en este orden, y entonces se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida, para dar un producto crudo del compuesto del título (1.51 g).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.32 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.34 (3H, d, J = 6.3 Hz), 2.24 (3H, d, J = 5.9 Hz), 4.95 (1H, tt, J = 6.3, 6.3 Hz), 6.76 (1H, q, J = 5.9 Hz).

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

[Fórmula 121]



El compuesto (97 mg) obtenido en el ejemplo 20 se disolvió en un solvente mixto de tetrahidrofurano (1 mL) y agua (1 mL). A la solución, se añadió bicarbonato de sodio (18 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 3.5 horas. El solvente en la solución de reacción se destiló bajo presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en N,N-dimetilformamida (3 mL), y el compuesto (74 mg) obtenido en el paso 1 de este ejemplo se añadió al mismo a 0°C. Tres días después, el compuesto (25 mg) obtenido en el paso 1 de este ejemplo y bicarbonato de sodio (6 mg) se añadieron al mismo, y la mezcla se agitó adicionalmente por 20 horas. El solvente en la solución de reacción se destiló bajo presión reducida, y el residuo se purificó entonces mediante cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución: acetato de etilo-cloruro de metileno/metanol=90/10). El producto crudo obtenido se purificó de nuevo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución: acetato de

etilo), para dar el compuesto del título (43 mg).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.95 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.05-1.17 (8H, m), 1.30-1.32 (6H, m), 1.42-1.69 (13H, m), 1.82-1.87 (2H, m), 2.05-2.11 (2H, m), 2.49-2.56 (1H, m), 2.68-2.96 (3H, m), 3.10-3.23 (2H, m), 3.76-3.85 (1H, m), 4.85-4.92 (1H, m), 5.23 (0.5H, br s), 5.31 (0.5H, br s), 6.68-6.73 (2H, m), 6.79 (1H, q, J = 5.5 Hz), 7.45 (0.5H, s), 7.46 (0.5H, s).

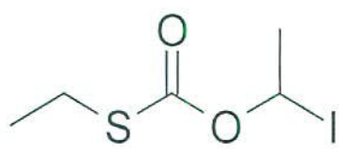
HRMS (ESI): m/z calculada para $C_{29}H_{48}N_3O_3$: 582.33905 [M +H]+; encontrado: 582.33901.

EJEMPLO 22

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

[Paso 1] O-(1-yodoetil) tiocarbonato de S-etilo

[Fórmula 122]



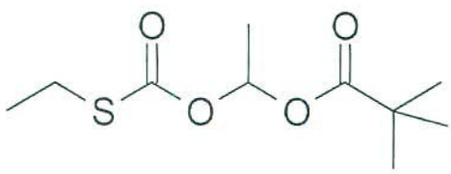
Se disolvió tiocarbonato de O-(1-cloroetil) S-etilo (Synthesis, 1986, Vol. 8, p. 627) (5.0 g) en tolueno (100 mL). A la solución, se añadieron yoduro de sodio (11.6 g) y 18-corona-6 (2.35 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 100°C por 4 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió a la misma, acetato de etilo, y la mezcla se lavó dos veces con tiosulfato de sodio acuoso a 5%. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio

anhidro, y el solvente se destiló entonces bajo presión reducida, para dar un producto crudo del compuesto del título. Este producto crudo se usó directamente en la siguiente reacción.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.31 (3H, t, J = 7.4 Hz), 2.18 (3H, d, J = 6.3 Hz), 2.84-2.91 (2H, m), 6.89 (1H, q, J = 6.3 Hz).

[Paso 2] Pivalato de 1-{[(etiltio)carbonil]oxi}etilo

[Fórmula 123]

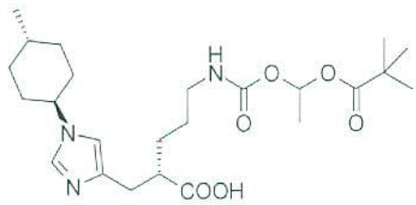


Se disolvió ácido piválico (3.02 g) en un solvente mixto de cloruro de metileno (100 mL) y agua (50 mL). A la solución, se añadieron bisulfato de tetrabutilamonio (10.0 g) y bicarbonato de sodio (4.97 g) en este orden bajo enfriamiento en hielo, y la mezcla se agitó entonces por 30 minutos. Posteriormente, se añadió a la misma una solución del compuesto obtenido en el paso 1 de este ejemplo en cloruro de metileno (5 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 6 días. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución: hexano-hexano/acetato de etilo=95/5), para dar el compuesto del título (2.62 g).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.20 (9H, s), 1.31 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.50 (3H, d, J = 5.5 Hz), 2.84-2.90 (2H, m), 6.92 (1H, q, J = 5.5 Hz).

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

[Fórmula 124]



Se obtuvo el compuesto del título (267 mg) a partir del compuesto obtenido en el paso 2 de este ejemplo y el compuesto (500 mg) obtenido en el paso 4 del ejemplo 15, de la misma manera como en los pasos 1 y 2 del ejemplo 20.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.95 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.11-1.19 (11H, m), 1.43-1.76 (10H, m), 1.85-1.92 (2H, m), 2.13-2.19 (2H, m), 2.83-2.94 (2H, m), 2.99-3.08 (1H, m), 3.11-3.21 (2H, m), 4.09-4.17 (1H, m), 5.38 (1H, br s), 6.75 (1H, q, J = 5.4 Hz), 7.07 (1H, s), 8.79 (1H, s).

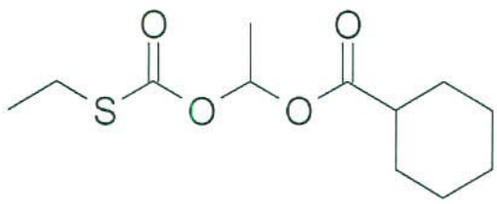
HRMS (ESI): m/z calculada para $C_{24}H_{40}N_3O_6$: 466.29171 $[M + H]^+$; encontrado: 466.29083.

EJEMPLO 23

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

[Paso 1] Ciclohexancarboxilato de 1-{[(etiltio)carbonil]oxi}etilo

[Fórmula 125]

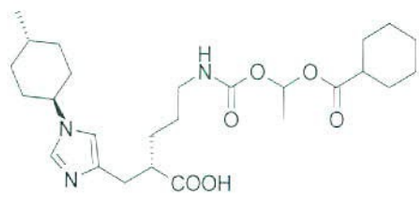


Se obtuvo el compuesto del título (1.62 g) a partir de tiocarbonato de O-(1-cloroetil) S-etilo (4.0 g) y ácido ciclohexancarboxílico (3.04 g), de la misma manera como en los pasos 1 y 2 del ejemplo 22.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.20-1.28 (3H, m), 1.31 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.39-1.48 (2H, m), 1.49 (3H, d, J = 5.5 Hz), 1.60-1.66 (1H, m), 1.73-1.77 (2H, m), 1.86-1.93 (2H, m), 2.37-2.27 (1H, m), 2.92-2.82 (2H, m), 6.94 (1H, q, J = 5.5 Hz).

[Paso 2] Ácido (2S)-5-[({1-[(ciclohexilcarbonil)oxi]etoxi}-carbonil)amino]-2-{[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil}valérico

[Fórmula 126]



Se obtuvo el compuesto del título (318 mg) a partir del compuesto obtenido en el paso 1 de este ejemplo y el compuesto (400 mg) obtenido en el paso 4 del ejemplo 15, de la misma manera como en los pasos 1 y 2 del ejemplo 20.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.96 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.07-1.31 (5H, m), 1.39-1.47 (7H, m), 1.57-1.78 (8H, m), 1.84-1.92 (4H, m), 2.07-2.14 (2H, m), 2.28 (1H, tt, J = 11.2, 3.6 Hz), 2.68-2.84 (3H, m), 3.12-3.21 (2H, m), 3.86 (1H, tt, J = 12.1, 3.7 Hz), 4.95 (1H, br s), 6.76 (1H, s), 6.78 (1H, q, J = 5.7 Hz), 7.63 (1H, s)

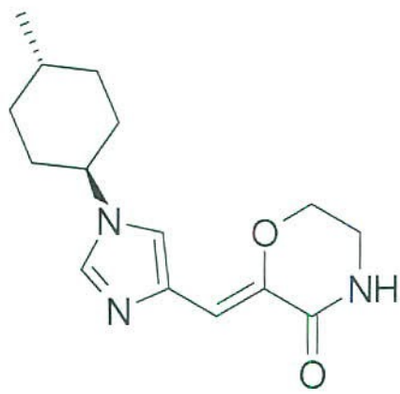
HRMS (ESI): m/z calculada para $C_{26}H_{42}N_3O_6$: 492.30736 $[M + H]^+$; encontrado: 492.30677

EJEMPLO 24

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

[Paso 1] (2Z)-2-{[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metilen}morfolin-3-ona

[Fórmula 127]



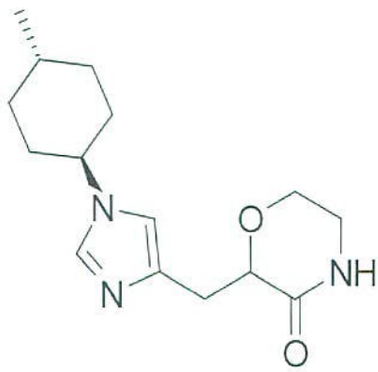
A una solución de 3-oxomorfolin-4-carboxilato de ter-butilo (859 mg) en tetrahidrofurano (8 mL), se añadió a -78°C una solución de bis(trimetilsilil)amida de litio en hexano (1.02 M, 3.00 mL), y la mezcla se agitó a -78°C por 30 minutos. A esta solución de reacción, se añadió a -78°C una solución del compuesto (400 mg) obtenido en el ejemplo de referencia 4 en tetrahidrofurano (5 mL). La mezcla se agitó a -78°C por 1 hora, entonces se calentó lentamente a temperatura ambiente, y se agitó por 14 horas. A la solución de reacción, se añadió cloruro de amonio acuoso saturado, y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el solvente se destiló bajo presión reducida, para dar un producto crudo. Este producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de

elución: cloruro de metileno-cloruro de metileno/metanol=10/1), para dar el compuesto del título (330 mg).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.92 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.08 (2H, m), 1.43 (1H, m), 1.67 (2H, m), 1.84 (2H, m), 2.09 (2H, m), 3.58 (2H, m), 3.85 (1H, tt, J = 12.1, 3.9 Hz), 4.24 (2H, m), 6.10 (1H, br), 6.93 (1H, s), 7.35 (1H, s), 7.58 (1H, s).

[Paso 2] 2-{[1-(Trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil}morfolin-3-ona

[Fórmula 128]

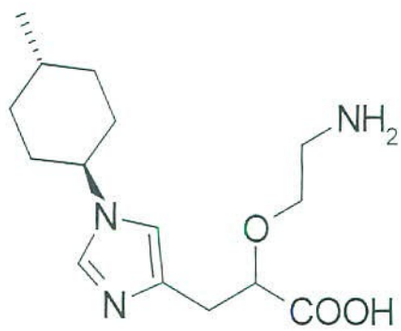


Se suspendió un catalizador de paladio a 10%-carbono (hidratado, 300 mg) en una solución del compuesto (330 mg) obtenido en el paso 1 de este ejemplo en etanol (8 mL). La suspensión se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a presión normal a temperatura ambiente por 1 hora y a 45°C por 1 hora. La solución de reacción se filtró a través de celite, y el filtrado se concentró. El producto crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución: cloruro de metileno/metanol=20/1-10/1), para dar el compuesto del título (325 mg).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.94 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.09 (2H, m), 1.44 (1H, m), 1.65 (2H, m), 1.84 (2H, m), 2.09 (2H, m), 3.02 (1H, dd, J = 15.2, 9.0 Hz), 3.25-3.32 (2H, m), 3.54 (1H, m), 3.75 (1H, m), 3.80 (1H, tt, J = 12.1, 3.9 Hz), 4.03 (1H, m), 4.47 (1H, dd, J = 9.0, 3.1 Hz), 6.31 (1H, br), 6.80 (1H, s), 7.45 (1H, s).

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

[Fórmula 129]



Al compuesto (300 mg) obtenido en el paso 2 de este ejemplo, se añadió ácido clorhídrico concentrado (7 mL), y la mezcla se calentó a reflujo por 8 horas. Entonces, el solvente se destiló bajo presión reducida. El clorhidrato crudo obtenido se disolvió en metanol, y se añadió al mismo DOWEX 50WX8-200. La resina se lavó con agua, seguida de elución con amoníaco acuoso a 4%. El eluato se concentró, para dar el compuesto del título (154 mg).

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ: 0.95 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.15 (2H, m), 1.47 (1H, m), 1.72 (2H, m), 1.84 (2H, m), 2.04 (2H, m), 2.83-3.07 (4H, m), 3.58-3.68 (2H, m), 3.90-4.01 (2H, m),

6.98 (1H, s), 7.58 (1H, s).

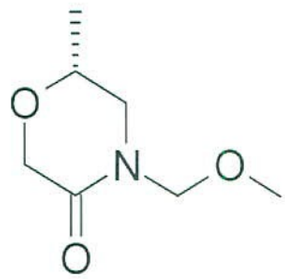
HRMS (ESI): m/z calculada para $C_{15}H_{26}N_3O_3$: 296.1974 $[M + H]^+$; encontrado: 296.1962.

EJEMPLO 25

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

[Paso 1] (6R)-4-(metoximetil)-6-metilmorfolin-3-ona

[Fórmula 130]



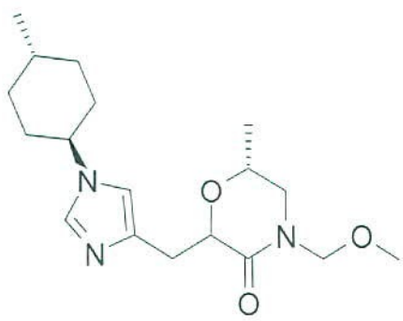
A hidruro de sodio (63%, 4.4 g, 116 mmoles) suspendido en tetrahidrofurano (100 mL), se añadió gota a gota durante 30 minutos bajo enfriamiento en hielo una solución de (6R)-6-metilmorfolin-3-ona (véase el documento EP350002) (12.1 g) en tetrahidrofurano (50 mL). La mezcla se agitó a la misma a temperatura por 30 minutos, y entonces se agitó adicionalmente a temperatura ambiente por 30 minutos. Una solución de éter metílico de clorometilo (10 mL) en tetrahidrofurano (50 mL) se añadió gota a gota a la misma durante 30 minutos bajo enfriamiento en hielo. La mezcla se agitó por 30 minutos bajo enfriamiento en hielo, y se agitó entonces durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió a la misma una cantidad adecuada de agua para partición,

seguida de varias extracciones con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución: hexano-hexano/acetato de etilo=40/60), para dar el compuesto del título (7.86 g).

1H-RMN (CDCl3) δ: 1.30 (3H, d, J = 5.9 Hz), 3.22-3.34 (5H, m), 3.86-3.95 (1H, m), 4.19 (1H, d, J = 16.8 Hz), 4.31 (1H, d, J = 16.8 Hz), 4.75 (1H, d, J = 9.8 Hz), 4.88 (1H, d, J = 9.8 Hz).

[Paso 2] (6R)-4-(metoximetil)-6-metil-2-{[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil}morfolin-3-ona

[Fórmula 131]



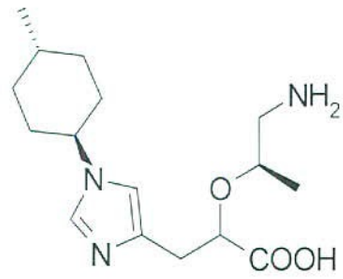
Se disolvió diisopropilamina (1.05 mL) en tetrahidrofurano (10 mL). A la solución, se añadió a 0°C una solución de n-butil litio en hexano (1.57 M, 4.50 mL), y la mezcla se agitó a 0°C por 15 minutos y a temperatura ambiente por 5 minutos. La solución de reacción se enfrió a -78°C. Entonces, se añadió a la misma una solución del compuesto (1.16 g) obtenido en el paso 1 de este ejemplo en tetrahidrofurano (5 mL), y la mezcla se agitó a -78°C por 1.5 horas. Entonces, se añadió a la misma a -78°C una solución del compuesto (1.00 g) obtenido en el ejemplo de referencia 4 en tetrahidrofurano (5 mL). Después de agitación a -78°C por 30 minutos, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó por 14 horas. A la solución de reacción, se añadió cloruro de amonio acuoso saturado, y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución: cloruro de metileno/metanol=10/1). El producto crudo obtenido se disolvió en cloruro de metileno (10 mL). A la solución, se añadieron trietilamina (1.45 mL) y cloruro de metansulfonilo (0.40 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. A la solución de reacción, se añadió cloruro de amonio acuoso saturado, y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo obtenido se

disolvió en tetrahidrofurano (10 mL). A la solución, se añadió 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (0.90 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 3 horas. A la solución de reacción, se añadió cloruro de amonio acuoso saturado, y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo se disolvió en etanol (10 mL), y se suspendió en la solución un catalizador de paladio a 10%-carbono (hidratado, 300 mg). La suspensión se agitó a 50°C por 6 horas bajo una atmósfera de hidrógeno a presión normal. La solución de reacción se filtró a través de celite, y el filtrado se concentró. El producto crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución: cloruro de metileno-cloruro de metileno/metanol=10/1), para dar el compuesto del título (945 mg).

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ: 0.95 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.15 (2H, m), 1.23 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.48 (1H, m), 1.71 (2H, m), 1.84 (2H, m), 2.03 (2H, m), 2.97 (1H, dd, J = 15.2, 7.0 Hz), 3.14 (1H, m), 3.18 (3H, s), 3.23-3.38 (2H, m), 3.91-3.99 (2H, m), 4.43 (1H, dd, J = 7.4, 3.5 Hz), 4.69 (1H, d, J = 10.2 Hz), 4.79 (1H, d, J = 10.2 Hz), 6.96 (1H, s), 7.58 (1H, s).

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

[Fórmula 132]



Al compuesto (100 mg) obtenido en el paso 2 de este ejemplo, se añadió ácido clorhídrico concentrado (4 mL), y la mezcla se calentó a reflujo por 20 horas. Entonces, el solvente se destiló bajo presión reducida. El clorhidrato crudo obtenido se disolvió en agua, y se añadió al mismo DOWEX 50WX8-200. La resina se lavó con agua, seguida de elución con amoníaco acuoso a 4%. El eluato se concentró, para dar el compuesto del título (35 mg).

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ: 0.93 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.95 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.16 (2H, m), 1.48 (1H, m), 1.73 (2H, m), 1.84 (2H, m), 2.03 (2H, m), 2.75 (1H, m), 2.77 (1H, dd, J = 14.6, 9.8 Hz), 2.95 (1H, m), 3.08 (1H, dd, J = 14.6, 3.4 Hz), 3.55 (1H, m), 3.96 (1H, tt, J = 12.2, 3.9 Hz), 4.02 (1H, dd, J = 9.8, 3.4 Hz), 6.98 (1H, s), 7.59 (1H, s).

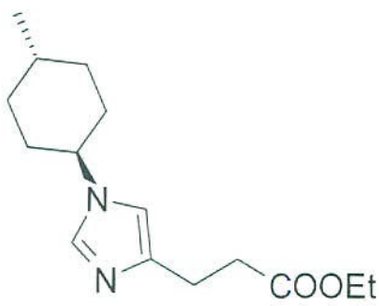
HRMS (ESI): m/z calculada para $C_{16}H_{28}N_3O_3$: 310.2131 $[M + H]^+$; encontrado: 310.2131.

EJEMPLO 26

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

[Paso 1] 3-[1-(Trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]propionato de etilo

[Fórmula 133]



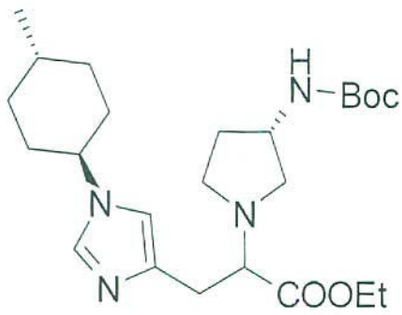
Se disolvió dietilfosfonoacetato de etilo (1.89 g) en tetrahidrofurano (15 mL), y se añadió al mismo a 0°C hidruro de sodio (63%, 321 mg). Después de agitación a 0°C por 1 hora, una solución del compuesto (1.20 g) obtenido en el ejemplo de referencia 4 en tetrahidrofurano (6 mL) se añadió al mismo a 0°C, y la mezcla se agitó a 0°C por 1 hora. A la solución de reacción, se añadió cloruro de amonio acuoso saturado, y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, entonces se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el solvente se destiló bajo presión reducida. El producto crudo obtenido se disolvió en etanol (20 mL). A la solución, se añadió un catalizador de paladio a 10%-carbono (hidratado, 500 mg), y la mezcla se agitó a 55°C por 5 horas bajo una atmósfera de hidrógeno a presión normal. Después de filtración a través de

celite, el filtrado se concentró bajo presión reducida, para dar un producto crudo. Este producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice NH (solvente de elución: hexano/acetato de etilo=2/1-1/2), para dar el compuesto del título (1.06 mg).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.94 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.03-1.15 (2H, m), 1.23 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.45 (1H, m), 1.57-1.69 (2H, m), 1.80-1.88 (2H, m), 2.03-2.10 (2H, m), 2.66 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.88 (2H, t, J = 7.4 Hz), 3.79 (1H, tt, J = 12.1, 3.9 Hz), 4.13 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.70 (1H, s), 7.42 (1H, s).

[Paso 2] 2-{(3S)-3-[(ter-butoxicarbonil)amino]pirrolidin-1-il}-3-[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]propionato de etilo

[Fórmula 134]



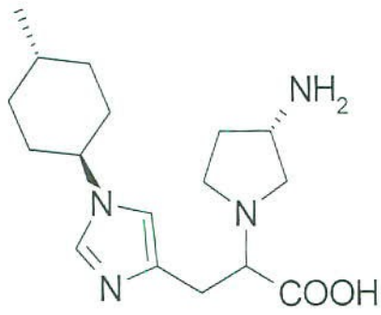
A una solución del compuesto (400 mg) obtenido en el paso 1 de este ejemplo en tetrahidrofurano (5 mL), se añadió a -78°C una solución de bis(trimetilsilil)amida de litio en hexano (1.02 M, 2.00 mL), y la mezcla se agitó a -78°C por 1 hora. Se añadió a la misma a -78°C clorotrimetilsilano (0.27 mL), y la mezcla se agitó a -78°C

por 30 minutos. Entonces, se añadió lentamente gota a gota a la misma a -78°C una suspensión de N-bromosuccinimida (380 mg) en tetrahidrofurano (6 mL). Después de agitación a -78°C por 1 hora, se confirmó el consumo del reactivo, y se añadió entonces a la misma a -78°C una solución de (3S)-pirrolidin-3-ilcarbamato de ter-butilo (563 mg) en tetrahidrofurano (3 mL). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó por 2 horas, y entonces se añadió a la misma diisopropiletilamina (0.79 mL). Después de agitación a 50°C por 12 horas, a la solución de reacción se añadió cloruro de amonio acuoso saturado, y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el solvente se destiló bajo presión reducida, para dar un producto crudo. Este producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución: hexano/acetato de etilo=2/1-acetato de etilo-cloruro de metileno/metanol=10/1), para dar el compuesto del título (269 mg).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.95 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.05-1.14 (2H, m), 1.18 (1.5H, t, J = 7.3 Hz), 1.18 (1.5H, t, J = 7.3 Hz), 1.39-1.70 (13H, m), 1.81-1.88 (2H, m), 2.03-2.09 (2H, m), 2.11-2.21 (1H, m), 2.57-2.76 (2H, m), 2.85-3.05 (4H, m), 3.59-3.65 (1H, m), 3.79 (1H, tt, J = 12.2, 3.9 Hz), 4.06-4.22 (3H, m), 5.01 (0.5H, br), 5.18 (0.5H, br), 6.71 (1H, s), 7.43 (1H, s).

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

[Fórmula 135]



Al compuesto (160 mg) obtenido en el paso 2 de este ejemplo, se añadió ácido clorhídrico concentrado (5 mL), y la mezcla se calentó a reflujo por 10 horas. El solvente se destiló bajo presión reducida. Entonces, el clorhidrato crudo obtenido se disolvió en metanol, y se añadió al mismo DOWEX 50WX8-200. La resina se lavó con metanol, seguida de elución con amoníaco acuoso a 4%. El eluato se concentró, para dar el compuesto del título (111 mg).

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ: 0.99 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.12-1.25 (2H, m), 1.51 (1H, m), 1.69-1.92 (5H, m), 2.03-2.13 (2H, m), 2.25 (1H, m), 2.65-2.74 (1H, m), 2.83-2.90 (1H, m), 2.91-3.14 (3H, m), 3.19 (0.5H, m), 3.27 (0.5H, m), 3.33-3.38 (1H, m), 3.74 (1H, m), 4.00 (1H, tt, J = 12.1, 3.9 Hz), 7.08 (1H, s), 7.70 (0.5H, s), 7.72 (0.5H, s).

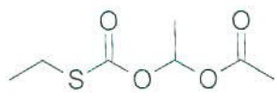
HRMS (ESI): m/z calculada para $C_{17}H_{29}N_4O_2$: 321.2291 $[M + H]^+$; encontrado: 321.2283.

EJEMPLO 27

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

[Paso 1] Acetato de 1-{[(etiltio)carbonil]oxi}etilo

[Fórmula 136]

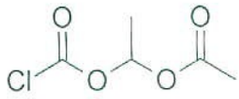


Se disolvió ácido acético (1.69 mL) en un solvente mixto de cloruro de metileno (100 mL) y agua (50 mL). A la solución, se añadieron bisulfato de tetrabutilamonio (10.0 g) y bicarbonato de sodio (4.97 g) en este orden bajo enfriamiento en hielo, y la mezcla se agitó entonces por 1 hora. Posteriormente, el compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 22 se añadió a la misma, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 3 días. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución: hexano-hexano/acetato de etilo=95/5), para dar el compuesto del título (1.67 g).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.32 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.51 (3H, d, J = 5.9 Hz), 2.09 (3H, s), 2.81-2.95 (2H, m), 6.94 (1H, q, J = 5.9 Hz).

[Paso 2] Acetato de 1-[(clorocarbonil)oxi]etilo

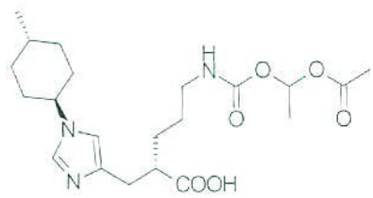
[Fórmula 137]



El compuesto (394 mg) obtenido en el paso 1 de este ejemplo se enfrió a -30°C. Se añadió al mismo cloruro de sulfurilo (175 μL), y la mezcla se agitó entonces por 30 minutos. El solvente en la solución de reacción se destiló bajo presión reducida, para dar un producto crudo del compuesto del título.

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

[Fórmula 138]



El compuesto (400 mg) obtenido en el paso 4 del ejemplo 15 se disolvió en un solvente mixto de acetonitrilo (12 mL) y agua (3 mL). A la solución, se añadió a 0°C una solución del compuesto obtenido en el paso 2 de este ejemplo en cloruro de metileno (1 mL), y la mezcla se agitó por 2.5 horas. El solvente en la solución de reacción se destiló bajo presión reducida, para dar un producto crudo. Este producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de

sílice (solvente de elución: acetato de etilo-cloruro de metileno/metanol=90/10). El sólido obtenido se disolvió en un solvente mixto de acetato de etilo-acetona. La materia insoluble se filtró, y el solvente en el filtrado se destiló bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante CLAR de fase invertida, para dar el compuesto del título (185 mg).

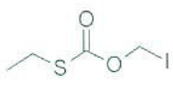
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.96 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.09-1.21 (2H, m), 1.45 (3H, d, J = 5.5 Hz), 1.52-1.75 (6H, m), 1.86-1.93 (2H, m), 2.06 (3H, s), 2.13-2.19 (2H, m), 2.82-2.91 (2H, m), 2.97-3.05 (1H, m), 3.15-3.21 (2H, m), 4.03-4.11 (1H, m), 5.31 (1H, br s), 6.77-6.81 (1H, m), 6.99 (1H, s), 8.97 (1H, s).

EJEMPLO 28

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

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

[Fórmula 139]



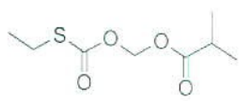
A una solución de tiocarbonato de O-(clorometil) S-etilo (10 g) en tolueno (100 mL), se añadieron yoduro de sodio (29.1 g) y 18-corona-6 (5.1 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 19 horas. Puesto que los materiales de partida permanecían aún, se añadieron adicionalmente a los

mismos yoduro de sodio (29.1 g) y 18-corona-6 (5.1 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 48 horas y entonces a 100°C por 5 horas. Se añadió a la misma, acetato de etilo (100 mL), y la capa orgánica se separó mediante lavado con tiosulfato de sodio acuoso a 20%. Se añadió acetato de etilo (50 mL) a la capa acuosa para re-extracción. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se destiló entonces bajo presión reducida. El residuo se secó, para dar el compuesto del título (12.1 g).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.34 (3H, t, J = 7.4 Hz), 2.93 (2H, q, J = 7.4 Hz), 5.99 (2H, s).

[Paso 2] 2-Metilpropanoato de {[(etilsulfanil)carbonil]oxi}metilo

[Fórmula 140]



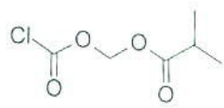
A ácido isobutírico (2.9 mL) disuelto en un solvente mixto de cloruro de metileno y agua (1:2, 120 mL), se añadieron bajo enfriamiento en hielo bisulfato de tetrabutilamonio (11.0 g) y bicarbonato de sodio (5.5 g), y la mezcla se agitó a la misma temperatura por 10 minutos. A esta solución de reacción, se añadió a temperatura ambiente una solución del compuesto (4.0 g) obtenido en el paso 1 de este ejemplo en cloruro de metileno (10 mL), y la mezcla se agitó durante la noche. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se sometió entonces adicionalmente a extracción varias

veces con cloruro de metileno. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se destiló entonces bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución: hexano-hexano/acetato de etilo=95/5), para dar el compuesto del título (2.8 g).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.19 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.33 (3H, t, J = 7.4 Hz), 2.57-2.64 (1H, m), 2.90 (2H, q, J = 7.4 Hz), 5.81 (2H, s).

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

[Fórmula 141]

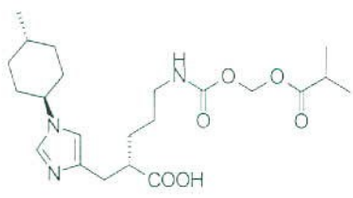


El compuesto (400 mg) obtenido en el paso 2 de este ejemplo se enfrió a -30°C. Se añadió al mismo cloruro de sulfurilo (159 μL), y la mezcla se agitó a la misma temperatura por 20 minutos. La mezcla se agitó a su vez por 20 minutos en un baño de hielo, y adicionalmente a temperatura ambiente por 1 hora. El solvente se destiló bajo presión reducida y el residuo se secó, para dar un producto crudo del compuesto del título.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.22 (6H, d, J = 7.0 Hz), 2.60-2.70 (1H, m), 5.83 (2H, s).

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

[Fórmula 142]



El compuesto (400 mg) obtenido en el paso 4 del ejemplo 15 se disolvió en un solvente mixto de acetonitrilo y agua (1/1, 12 mL). A la solución, se añadió bajo enfriamiento en hielo trietilamina (367 μL). Una solución del compuesto obtenido en el paso 3 de este ejemplo en acetonitrilo (3.0 mL) se añadió a la misma, y la mezcla se agitó por 1.5 horas bajo enfriamiento en hielo y entonces a temperatura ambiente por un día y una noche. El solvente se destiló bajo presión reducida, y entonces se añadió agua al residuo, seguida de extracción varias veces con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se destiló entonces bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución: cloruro de metileno-cloruro de metileno/metanol=85/15), para dar el compuesto del título (178 mg).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.96 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.07-1.17 (2H, m), 1.18 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.40-1.51 (2H, m), 1.57-1.81 (5H, m), 1.84-1.91 (2H, m), 2.07-2.14 (2H, m), 2.54-2.64 (1H, m), 2.67-2.75 (1H, m), 2.78-2.89 (2H, m),

3.17-3.22 (2H, m), 3.87 (1H, tt, J = 12.1, 3.9 Hz), 5.14 (1H, br s), 5.71 (2H, s), 6.75 (1H, s), 7.66 (1H, s).

LRMS (ESI) m/z 438 $[M + H]^+$.

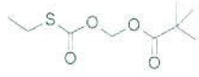
HRMS (ESI) m/z calculada para $C_{22}H_{36}N_3O_6$: 438.26041 $[M + H]^+$; encontrado: 438.26052.

EJEMPLO 29

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

[Paso 1] 2,2-Dimetilpropanoato de {[(etilsulfanil)carbonil]oxi}-metilo

[Fórmula 143]



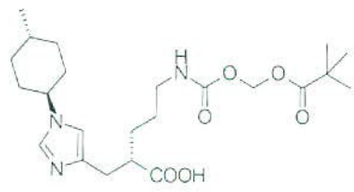
A ácido piválico (4.2 g) disuelto en un solvente mixto de cloruro de metileno y agua (1/2, 120 mL), se añadieron bajo enfriamiento en hielo bisulfato de tetrabutilamonio (11.0 g) y bicarbonato de sodio (6.8 g), y la mezcla se agitó a la misma temperatura por 10 minutos. A esta solución de reacción, se añadió a temperatura ambiente una solución del compuesto (5.0 g) obtenido en el paso 1 del ejemplo 28 en cloruro de metileno (10 mL), y la mezcla se agitó por un día y una noche. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se sometió entonces adicionalmente a extracción varias veces con cloruro de metileno. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro,

y el solvente se destiló entonces bajo presión reducida. Puesto que se depositó un sólido, el sólido se suspendió en éter dietílico y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución: hexano-hexano/acetato de etilo=98/2), para dar el compuesto del título (3.6 g).

^{1}H-RMN (CDCl3)δ: 1.22 (9H, s), 1.33 (3H, t, J = 7.4 Hz), 2.89 (2H, q, J = 7.4 Hz), 5.81 (2H, s).

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

[Fórmula 144]



Se obtuvo el compuesto del título (297 mg) a partir del compuesto (437 mg) obtenido en el paso 1 de este ejemplo y el compuesto (400 mg) obtenido en el paso 4 del ejemplo 15, de la misma manera como en los pasos 3 y 4 del ejemplo 28.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.96 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.07-1.17 (2H, m), 1.21 (9H, s), 1.41-1.50 (2H, m), 1.58-1.78 (5H, m), 1.84-1.90 (2H, m), 2.07-2.14 (2H, m), 2.67-2.74 (1H, m), 2.77-2.89 (2H, m), 3.17-3.22 (2H, m), 3.87 (1H, tt, J = 12.1, 3.9 Hz), 5.13 (1H, br s), 5.71 (2H, s), 6.75 (1H, s), 7.67 (1H, s).

LRMS (ESI) m/z 452 $[M + H]^+$.

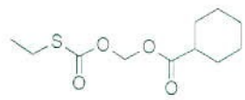
HRMS (ESI) m/z calculada para $C_{23}H_{38}N_3O_6$: 452.27606 $[M + H]^+$; encontrado: 452.27619.

EJEMPLO 30

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

[Paso 1] Ciclohexancarboxilato de {[(etilsulfanil)carbonil]oxi}-metilo

[Fórmula 145]

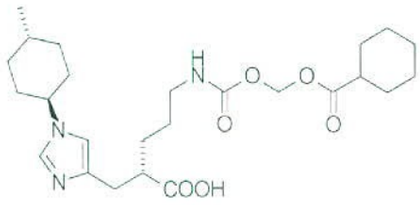


Se obtuvo el compuesto del título (4.1 g) a partir de ácido ciclohexancarboxílico (5.2 g) y el compuesto (5.0 g) obtenido en el paso 1 del ejemplo 28, de la misma manera como en el paso 1 del ejemplo 29.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.20-1.31 (3H, m), 1.33 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.40-1.50 (2H, m), 1.60-1.67 (1H, m), 1.72-1.79 (2H, m), 1.87-1.95 (2H, m), 2.36 (1H, tt, J = 11.3, 3.5 Hz), 2.89 (2H, q, J = 7.4 Hz), 5.80 (2H, s).

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

[Fórmula 146]



Se obtuvo el compuesto del título (281 mg) como un sólido blanco a partir del compuesto (489 mg) obtenido en el paso 1 de este ejemplo y el compuesto (400 mg) obtenido en el paso 4 del ejemplo 15, de la misma manera como en los pasos 3 y 4 del ejemplo 28.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.96 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.07-1.18 (2H, m), 1.19-1.33 (3H, m), 1.39-1.50 (4H, m), 1.58-1.78 (8H, m), 1.85-1.94 (4H, m), 2.08-2.14 (2H, m), 2.35 (1H, tt, J = 11.3, 3.9 Hz), 2.67-2.74 (1H, m), 2.76-2.90 (2H, m), 3.17-3.22 (2H, m), 3.87 (1H, tt, J = 12.1, 3.9 Hz), 5.17 (1H, br s), 5.71 (2H, s), 6.76 (1H, s), 7.68 (1H, s).

LRMS (ESI) m/z 478 $[M + H]^+$.

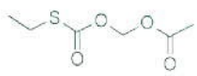
HRMS (ESI) m/z calculada para $C_{25}H_{40}N_3O_6$: 478.29171 $[M + H]^+$; encontrado: 478.29145.

EJEMPLO 31

Ácido (2S)-5-({[(acetiloxi)metoxi]carbonil}amino)-2-{[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil}valérico

[Paso 1] Acetato de {[(etilsulfanil)carbonil]oxi}metilo

[Fórmula 147]

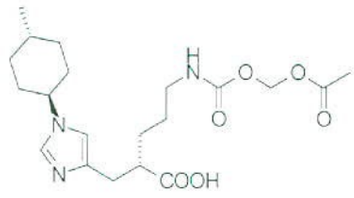


Se obtuvo el compuesto del título (0.86 g) a partir de ácido acético (0.78 g) y el compuesto (1.6 g) obtenido en el paso 1 del ejemplo 28, de la misma manera como en el paso 1 del ejemplo 29.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.34 (3H, t, J = 7.4 Hz), 2.14 (3H, s), 2.91 (2H, q, J = 7.4 Hz), 5.81 (2H, s).

[Paso 2] Ácido (2S)-5-({[(acetiloxi)metoxi]carbonil}amino)-2-{[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil}valérico

[Fórmula 148]



Se obtuvo el compuesto del título (201 mg) a partir del compuesto (177 mg) obtenido en el paso 1 de este ejemplo y el compuesto (200 mg) obtenido en el paso 4 del ejemplo 15, de la misma manera como en los pasos 3 y 4 del ejemplo 28.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.96 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.07-1.18 (2H, m), 1.42-1.52 (2H, m), 1.59-1.80 (5H, m), 1.85-1.91 (2H, m), 2.09-2.14 (2H, m), 2.11 (3H, s), 2.68-2.75 (1H, m), 2.77-2.92 (2H, m), 3.18-3.23 (2H, m), 3.88 (1H, tt, J = 12.1, 3.9 Hz), 5.26-5.30 (1H, br m), 5.70 (2H, s), 6.78 (1H, s), 7.78 (1H, s).

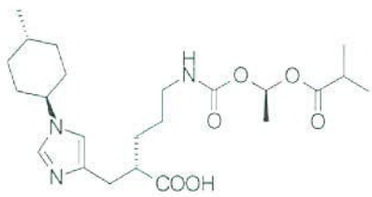
LRMS (ESI) m/z 410 $[M + H]^+$.

HRMS (ESI) m/z calculada para $C_{20}H_{32}N_3O_6$: 410.22911 $[M + H]^+$; encontrado: 410.22892.

EJEMPLO 32

Ácido (2S)-5-({[(1R)-1-(isobutiloxi)etoxi]carbonil}amino)-2-{[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil}valérico

[Fórmula 149]



A una solución del compuesto (0.75 g) obtenido en el paso 4 del ejemplo 15 en agua (3.13 mL), se añadió una solución de 2-metilpropionato de (1R)-1-({[(2,5-dioxopirrolidin-1-il)oxi]carbonil}oxi)etilo (0.70 g) en acetonitrilo (12.55 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 20 horas. A la mezcla, se añadieron agua y acetato de etilo, y la capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se añadió a la misma hexano, y el sólido precipitado se recogió mediante filtración y se secó bajo presión reducida, para dar el compuesto del título (0.15 g). Condiciones del análisis:

Daicel Chiralpak (marca comercial registrada) AD-H, 4.6 mm x 250 mm (5 μm), solvente de elución: hexano/isopropanol (conteniendo ácido trifluoroacético a 0.5% en volumen y dietilamina a 0.5% en volumen)=85/15 (1 mL/min). Tiempo de retención: 9.4 min (isómero A; no observado), 11.4 min (isómero B; no observado), 13.6 min (compuesto del título), 15.8 min (isómero C; no observado).

MS (FAB) m/z 452 $[M + H]^+$.

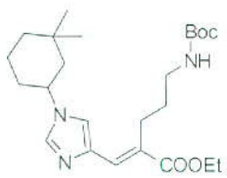
HRMS (ESI): m/z calculada para $C_{23}H_{38}N_3O_6$: 452.27606 $[M + H]^+$; encontrado: 452.27582.

EJEMPLO 33

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

[Paso 1] (2E)-5-[(Ter-butoxicarbonil)amino]-2-{[1-(3,3-dimetilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metilen}valerato de etilo

[Fórmula 150]

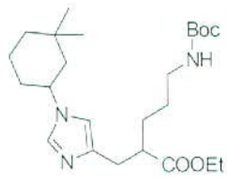


A una solución del compuesto (553 mg) obtenido en el ejemplo de referencia 14 en tetrahidrofurano (15 mL), se añadió a temperatura ambiente cloruro de litio (61 mg), y la mezcla se agitó por 5 minutos. A esta solución de reacción, se añadió 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (217 μL) bajo enfriamiento en hielo, y la mezcla se agitó por 20 minutos. El compuesto (250 mg) obtenido en el ejemplo de referencia 15 se añadió adicionalmente a la misma bajo enfriamiento en hielo, y la mezcla se agitó entonces durante la noche. A la solución de reacción, se añadió cloruro de amonio acuoso, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución: hexano/acetato de etilo=3/7-1/1), para dar el compuesto del título (347 mg).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.02 (6H, s), 1.18-1.24 (1H, m), 1.32 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.45-1.63 (16H, m), 1.72-1.82 (4H, m), 2.10-2.15 (1H, m), 2.95 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.11-3.16 (2H, m), 4.05-4.12 (1H, m), 7.04 (1H, br s), 7.15 (1H, s), 7.47 (1H, s), 7.58 (1H, s).

[Paso 2] 5-[(Ter-butoxicarbonil)amino]-2-{[1-(3,3-dimetilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil}valerato de etilo

[Fórmula 151]

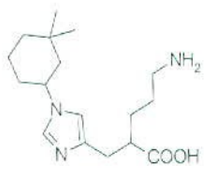


El compuesto (347 mg) obtenido en el paso 1 de este ejemplo se disolvió en etanol (10 mL). A la solución, se añadió un catalizador de paladio a 10%-carbono (hidratado, 170 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 7 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. El catalizador se filtró, y el solvente en el filtrado se destiló bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución: hexano/acetato de etilo=1/1-acetato de etilo), para dar el compuesto del título (337 mg).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.99 (6H, s), 1.14-1.22 (4H, m), 1.41-1.77 (19H, m), 2.04-2.09 (1H, m), 2.68 (1H, dd, J = 13.9, 6.5 Hz), 2.73-2.80 (1H, m), 2.88 (1H, dd, J = 13.7, 7.4 Hz), 3.04-3.15 (2H, m), 4.00 (1H, tt, J = 12.1, 3.8 Hz), 4.10 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.73 (1H, br s), 6.67 (0H, s), 7.41 (1H, s).

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

[Fórmula 152]



Al compuesto obtenido en el paso 2 de este ejemplo, se añadió ácido clorhídrico 5 N (10 mL), y la mezcla se calentó a reflujo por 6 horas. Después de reposar hasta enfriarse, el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en agua desionizada. A la solución, se añadió PoraPak Rxn CX (resina de intercambio iónico, 2.5 g). La resina se lavó con agua desionizada, seguida de elución con una solución de amoníaco a 2.8%/metanol (una solución de amoníaco acuoso a 28% diluida 10 veces con metanol). El eluato se concentró, para dar el compuesto del título (158 mg).

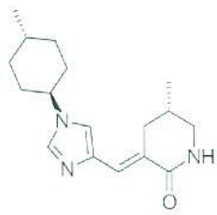
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ: 0.99 (3H, s), 1.02 (3H, s), 1.21-1.28 (1H, m), 1.40-1.44 (1H, m), 1.50-1.78 (9H, m), 2.00-2.05 (1H, m), 2.47-2.58 (2H, m), 2.84-2.94 (2.33H, m), 3.55 (0.66H, t, J = 7.1 Hz), 4.13-4.20 (1H, m), 6.94 (0.66H, s), 6.96 (0.33H, s), 7.58 (0.66H, s), 7.62 (0.33H, s).

EJEMPLO 34]

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

[Paso 1] (3E,5S)-5-Metil-3-{[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metilen}piperidin-2-ona

[Fórmula 153]



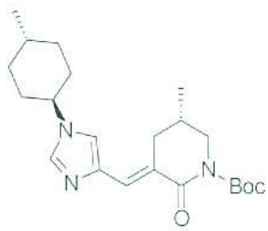
Se disolvió (5S)-5-metil-2-oxopiperidin-1-carboxilato de bencilo (Org. Lett, 2009, Vol. 11, p. 5410) (1.0 g) en tetrahidrofurano (20 mL). A la solución, se añadió gota a gota a -78°C hexametildisilazida de litio (LHMDS, solución de tetrahidrofurano 1 N, 4.04 mL), y la mezcla se agitó por 20 minutos. Posteriormente, se añadió gota a gota a la misma a -78°C una solución del compuesto (519 mg) obtenido en el paso 3 del ejemplo de referencia 4 en tetrahidrofurano (5 mL), y la mezcla se agitó durante la noche. A la solución de reacción, se añadió agua, y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y entonces se filtró, y el solvente se destiló bajo presión reducida, para dar un producto crudo. Este producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución: acetato de etilo-acetato de etilo/metanol=92/8), para dar el compuesto

del título (612 mg).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.96 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.09 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.10-1.17 (2H, m), 1.42-1.52 (1H, m), 1.64-1.73 (2H, m), 1.84-1.91 (2H, m), 2.07-2.14 (3H, m), 2.47 (1H, ddd, J = 16.5, 11.1, 2.5 Hz), 3.06-3.12 (1H, m), 3.31-3.36 (1H, m), 3.55-3.61 (1H, m), 3.88 (1H, tt, J = 12.1, 3.9 Hz), 5.78 (1H, br s), 7.12 (1H, s), 7.57 (1H, s), 7.59 (1H, s).

[Paso 2] (3E,5S)-5-Metil-3-{[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metilen}-2-oxopiperidin-1-carboxilato de ter-butilo

[Fórmula 154]



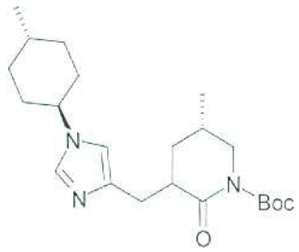
A una solución del compuesto (612 mg) obtenido en el paso 1 de este ejemplo en tetrahidrofurano (18 mL), se añadió a -78°C una solución 1.57 M de n-BuLi en hexano (1.49 mL), y la mezcla se agitó por 45 minutos. Posteriormente, se añadió a la misma a -78°C dicarbonato de di-ter-butilo (605 mg), y la mezcla se calentó gradualmente y entonces se agitó durante la noche. A la solución de reacción, se añadió agua, seguida de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución de cloruro de sodio saturado, entonces se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el

solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución: hexano/acetato de etilo=7/3-3/7), para dar el compuesto del título (833 mg).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.96 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.11 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.11-1.18 (2H, m), 1.42-1.52 (1H, m), 1.55 (9H, s), 1.63-1.73 (2H, m), 1.84-1.91 (2H, m), 2.05-2.14 (3H, m), 2.44 (1H, ddd, J = 16.8, 11.0, 2.3 Hz), 3.21 (1H, dd, J = 12.5, 10.2 Hz), 3.41-3.47 (1H, m), 3.85-3.93 (2H, m), 7.15 (1H, s), 7.60 (1H, s), 7.68 (1H, s).

[Paso 3] (5S)-5-Metil-3-{[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil}-2-oxopiperidin-1-carboxilato de ter-butilo

[Fórmula 155]

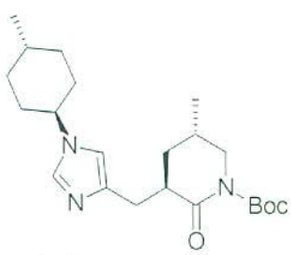


El compuesto (830 mg) obtenido en el paso 2 de este ejemplo se disolvió en etanol (25 mL). A la solución, se añadió catalizador de paladio a 10%-carbono (hidratado, 207 mg), y la mezcla se agitó por 13 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. El catalizador se filtró, y el solvente en el filtrado se destiló bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución: hexano/acetato de etilo=1/1-acetato de etilo), para dar el compuesto del título (788 mg).

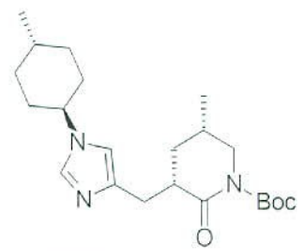
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.94 (3H, d, J = 6.7 Hz), 0.96 (2H, d, J = 6.7 Hz), 0.99 (1H, d, J = 6.7 Hz), 1.03-1.23 (3H, m), 1.40-1.48 (1H, m), 1.52 (6H, s), 1.53 (3H, s), 1.55-1.68 (3H, m), 1.81-1.87 (2H, m), 1.96-2.10 (3H, m), 2.60-2.91 (2H, m), 3.04-3.20 (2H, m), 3.65-3.97 (2H, m), 6.73 (0.7H, s), 6.76 (0.3H, s), 7.41 (1.0H, s).

[Paso 4] (3R,5S)-5-Metil-3-{[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil}-2-oxopiperidin-1-carboxilato de ter-butilo y (3S,5S)-5-metil-3-{[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil}-2-oxopiperidin-1-carboxilato de ter-butilo

[Fórmula 156]



Primer pico



Segundo pico

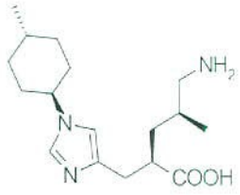
El compuesto (788 mg) obtenido en el paso 3 de este ejemplo se resolvió diastereoméricamente mediante cromatografía de líquidos de alto rendimiento usando una columna semi-preparativa CHIRALPAK AD-H (2.0 cm x 25.0 cm). Magnitud de flujo: 10 mL/min, solvente de elución: hexano/isopropanol=88/12, longitud de onda de detección: 210 nm. Temperatura de la columna: 25°C.

El solvente en las soluciones resueltas se destiló bajo presión reducida para dar, respectivamente, ambos

diastereómeros (forma (3R,5S): 72 mg y forma (3S,5S): 371 mg). Se confirmó mediante cromatografía de líquidos de alto rendimiento analítica, que ambos diastereómeros son ópticamente puros. Columna: CHIRALPAK AD (0.46 cm x 15.0 cm), magnitud de flujo: 1.3 mL/min, solvente de elución: hexano/isopropanol=80/20-20/80, longitud de onda de detección: 210 nm, tiempo de retención: forma (3R,5S) (4.6 min), forma (3S,5S) (5.2 min).

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

[Fórmula 157]



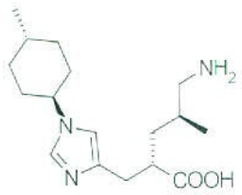
Se obtuvo el compuesto del título (25 mg) a partir del (3R,5S)-5-metil-3-{[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil}-2-oxopiperidin-1-carboxilato de terbutilo (72 mg) obtenido en el paso 4 de este ejemplo, de la misma manera como en el paso 3 del ejemplo 33.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ: 0.95 (3H, d, J = 6.8 Hz), 0.97 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.10-1.19 (2H, m), 1.37-1.50 (2H, m), 1.64-1.75 (3H, m), 1.81-1.92 (3H, m), 2.00-2.05 (2H, m), 2.51 (1H, dd, J = 14.2, 6.3 Hz), 2.54-2.60 (1H, m), 2.71 (1H, dd, J = 12.7, 6.3 Hz), 2.92-2.85 (2H, m), 3.93 (1H, tt, J = 12.2, 3.9 Hz), 6.93 (1H, s), 7.56 (1H, s).

HRMS (ESI): m/z calculada para $C_{17}H_{29}N_3Na_2O_2$: 330.21575 $[M + H]^+$; encontrado: 330.21629.

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

[Fórmula 158]



Se obtuvo el compuesto del título (212 mg) a partir del (3S,5S)-5-metil-3-{[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil}-2-oxopiperidin-1-carboxilato de terbutilo (371 mg) obtenido en el paso 4 de este ejemplo, de la misma manera como en el paso 3 del ejemplo 33.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ: 0.95 (3H, d, J = 6.8 Hz), 0.98 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.10-1.19 (2H, m), 1.22-1.29 (1H, m), 1.43-1.51 (1H, m), 1.64-1.85 (6H, m), 2.01-2.05 (2H, m), 2.53 (1H, dd, J = 13.9, 6.6 Hz), 2.55-2.61 (1H, m), 2.77 (2H, d, J = 6.8 Hz), 2.88 (1H, dd, J = 13.9, 7.1 Hz), 3.93 (1H, tt, J = 12.0, 3.9 Hz), 6.94 (1H, s), 7.54 (1H, s).

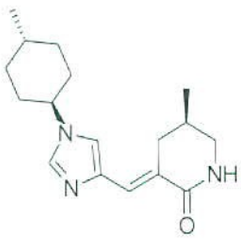
HRMS (ESI): m/z calculada para $C_{17}H_{30}N_3O_2$: 308.23380 $[M + H]^+$; encontrado: 308.23370.

EJEMPLO 35

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

[Paso 1] (3E,5R)-5-Metil-3-{[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metilen}-piperidin-2-ona

[Fórmula 159]

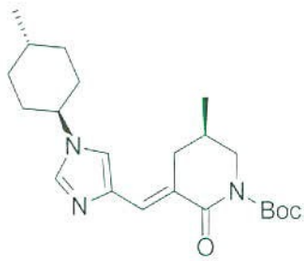


Se disolvió (5R)-5-metil-2-oxopiperidin-1-carboxilato de bencilo (Org. Lett, 2009, Vol. 11, p. 5410) (772 mg) en tetrahidrofurano (15 mL). A la solución, se añadió gota a gota a -78°C hexametildisilazida de litio (LHMDS, solución de tetrahidrofurano 1 N, 3.12 mL), y la mezcla se agitó por 1 hora. Posteriormente, se añadió gota a gota a la misma a -78°C una solución de 1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-carbaldehído (600 mg) en tetrahidrofurano (5 mL), y la mezcla se agitó a 0°C por 3 horas. A la solución de reacción, se añadió cloruro de amonio acuoso, y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y entonces se filtró, y el solvente se destiló bajo presión reducida, para dar un producto crudo. Este producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de

sílice (solvente de elución: acetato de etilo-acetato de etilo/metanol=92/8), para dar el compuesto del título (500 mg).

[Paso 2] (3E,5R)-5-Metil-3-{[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metilen}-2-oxopiperidin-1-carboxilato de ter-butilo

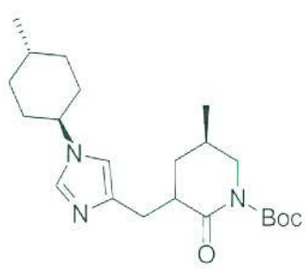
[Fórmula 160]



Se obtuvo el compuesto del título (492 mg) a partir del compuesto (500 mg) obtenido en el paso 1 de este ejemplo, de la misma manera como en el paso 2 del ejemplo 34.

[Paso 3] (5R)-5-Metil-3-{[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil}-2-oxopiperidin-1-carboxilato de ter-butilo

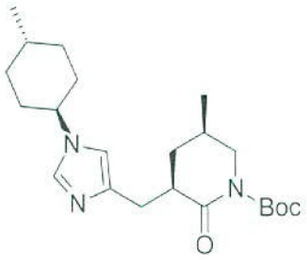
[Fórmula 161]



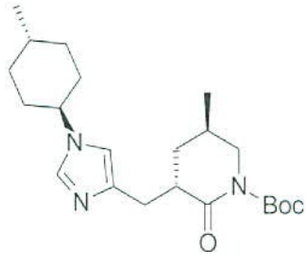
Se obtuvo el compuesto del título (460 mg) a partir del compuesto (490 mg) obtenido en el paso 2 de este ejemplo, de la misma manera como en el paso 3 del ejemplo 34.

[Paso 4] (3R,5R)-5-Metil-3-{[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil}-2-oxopiperidin-1-carboxilato de ter-butilo y (3S,5R)-5-metil-3-{[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil}-2-oxopiperidin-1-carboxilato de ter-butilo

[Fórmula 162]



Primer pico



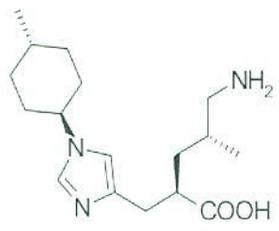
Segundo pico

El compuesto (460 mg) obtenido en el paso 3 de este ejemplo se resolvió diastereoméricamente mediante cromatografía de líquidos de alto rendimiento, usando una columna semi-preparativa CHIRALPAK AD-H (2.0 cm x 25.0 cm). Magnitud de flujo: 10 mL/min, solvente de elución: hexano/isopropanol=90/10, longitud de onda de detección: 210 nm. Temperatura de la columna: 25°C.

El solvente en las soluciones resueltas se destiló bajo presión reducida para dar, respectivamente, ambos diastereómeros (forma (3R,5R): 298 mg y forma (3S,5R): 109 mg). Se confirmó mediante cromatografía de líquidos de alto rendimiento analítica, que ambos diastereómeros son ópticamente puros. Columna: CHIRALPAK AD (0.46 cm x 15.0 cm), magnitud de flujo: 1 mL/min, solvente de elución: hexano/isopropanol=80/20, longitud de onda de detección: 210 nm, tiempo de retención: forma (3R,5R) (5.8 min), forma (3S,5R) (7.6 min).

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

[Fórmula 163]

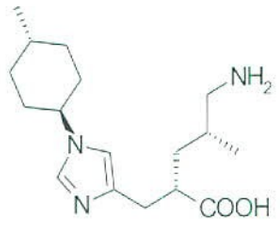


Se obtuvo el compuesto del título (134 mg) a partir del (3R,5R)-5-metil-3-{[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil}-2-oxopiperidin-1-carboxilato de terbutilo (298 mg) obtenido en el paso 4 de este ejemplo, de la misma manera como en el paso 3 del ejemplo 33.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ: 0.95 (3H, d, J = 6.7 Hz), 0.98 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.09-1.27 (3H, m), 1.43-1.52 (1H, m), 1.63-1.86 (6H, m), 2.00-2.06 (2H, m), 2.53 (1H, dd, J = 13.5, 6.5 Hz), 2.56-2.62 (1H, m), 2.77 (2H, d, J = 7.0 Hz), 2.88 (1H, dd, J = 13.9, 6.8 Hz), 3.93 (1H, tt, J = 12.1, 3.9 Hz), 6.95 (1H, s), 7.55 (1H, s).

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

[Fórmula 164]



Se obtuvo el compuesto del título (12 mg) a partir del (3S,5R)-5-metil-3-{[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil}-2-oxopiperidin-1-carboxilato de terbutilo (109 mg) obtenido en el paso 4 de este ejemplo, de la misma manera como en el paso 3 del ejemplo 33.

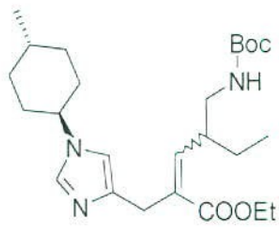
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ: 0.95 (3H, d, J = 6.7 Hz), 0.97 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.09-1.19 (2H, m), 1.36-1.51 (2H, m), 1.63-1.77 (3H, m), 1.80-1.91 (3H, m), 2.00-2.05 (3H, m), 2.51 (1H, dd, J = 13.9, 5.7 Hz), 2.54-2.61 (1H, m), 2.71 (1H, dd, J = 12.9, 6.3 Hz), 2.84-2.93 (2H, m), 3.93 (1H, tt, J = 12.5, 3.5 Hz), 6.93 (1H, s), 7.57 (1H, s).

EJEMPLO 36

Ácido 4-(aminometil)-2-{[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil}hexanoico

[Paso 1] 4-{[(Ter-butoxicarbonil)amino]metil}-2-{[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil}hex-2-enoato de etilo

[Fórmula 165]



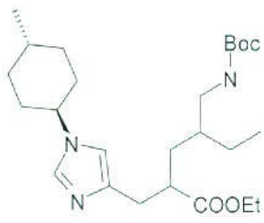
El compuesto (148 mg) obtenido en el paso 1 del ejemplo 26 se disolvió en tetrahidrofurano (2 mL). A la solución, se añadió gota a gota a -78°C, hexametildisilazida de litio (LHMDS, solución de tetrahidrofurano 1 N, 561 µL), y la mezcla se agitó por 1 hora. Posteriormente, se añadió gota a gota a la misma a -78°C una solución del compuesto (113 mg) obtenido en el ejemplo de referencia 16 en tetrahidrofurano (1 mL), y la mezcla se agitó a -78°C por 3 horas. A la solución de reacción, se añadió cloruro de amonio acuoso, y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidrc y entonces se filtró, y el solvente se destiló bajo presión reducida, para dar un producto crudo. Este producto crudo se disolvió en cloruro de metileno (5 mL). A la solución, se añadieron a temperatura ambiente cloruro de metansulfonilo (87 µL) y

trietilamina (235 μL), y la mezcla se agitó por 3 horas. Se añadió a la misma a temperatura ambiente 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (251 μL), y la mezcla se agitó durante la noche. A la solución de reacción, se añadió cloruro de metileno, y la capa orgánica se lavó con agua y solución de cloruro de sodio saturado, entonces se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice de capa delgada (solvente de desarrollo: cloruro de metileno/metanol=95/5), para dar el compuesto del título (81 mg).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.89 (3H, t, J = 7.4 Hz), 0.94 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.05-1.16 (2H, m), 1.26 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.33-1.40 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.55-1.63 (3H, m), 1.80-1.87 (2H, m), 2.04-2.09 (2H, m), 2.85-2.94 (1H, m), 3.04-3.11 (1H, m), 3.32-3.37 (1H, m), 3.49 (1H, d, J = 14.1 Hz), 3.61 (1H, d, J = 14.5 Hz), 3.73-3.81 (1H, m), 4.05-4.19 (2H, m), 6.57 (0.5H, s), 6.59 (0.5H, s), 6.76 (1H, s), 7.39 (1H, s), 8.13 (1H, br s).

[Paso 2] 4-{[(Ter-butoxicarbonil)amino]metil}-2-{[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil}hexanoato de etilo

[Fórmula 166]

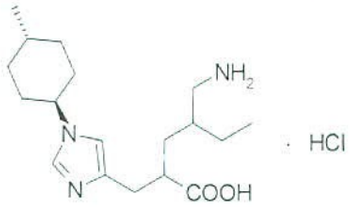


Se obtuvo el compuesto del título (47 mg) a partir del compuesto (80 mg) obtenido en el paso 1 de este ejemplo, de la misma manera como en el paso 3 del ejemplo 34.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.83 (1H, t, J = 7.4 Hz), 0.88 (2H, t, J = 7.4 Hz), 0.95 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.04-1.15 (2H, m), 1.19 (1H, t, J = 7.0 Hz), 1.20 (1H, t, J = 7.0 Hz), 1.25-1.34 (3H, m), 1.42-1.48 (11H, m), 1.58-1.68 (3H, m), 1.81-1.86 (2H, m), 2.03-2.09 (2H, m), 2.63-2.72 (1H, m), 2.82-2.99 (2H, m), 3.05-3.18 (2H, m), 3.75-3.83 (1H, m), 4.09 (1H, q, J = 7.0 Hz), 4.10 (1H, q, J = 7.0 Hz), 5.46 (1H, br s), 6.68 (1H, s), 7.42 (1H, s).

[Paso 3] Clorhidrato de ácido 4-(aminometil)-2-{[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil}hexanoico

[Fórmula 167]



Al compuesto (47 mg) obtenido en el paso 2 de este ejemplo, se añadió ácido clorhídrico 5 N (2 mL), y la mezcla se calentó a reflujo por 5 horas. Después de reposar hasta enfriarse, el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en agua desionizada. La materia insoluble se filtró a través de un filtro de membrana, y el solvente se destiló de nuevo, para dar el compuesto del título (37 mg) de interés.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ: 0.90-0.98 (6H, m), 1.16-1.24 (2H,

m), 1.36-1.57 (4H, m), 1.74-1.92 (6H, m), 2.12-2.16 (2H, m), 2.85-3.03 (5H, m), 4.21-4.27 (1H, m), 7.55 (0.5H, s), 7.56 (0.5H, s), 8.90 (0.5H, s), 8.92 (0.5H, s).

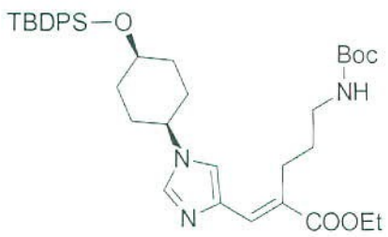
HRMS (ESI): m/z calculada para $C_{18}H_{32}N_3O_2$: 322.24945 $[M + H]^+$; encontrado: 322.24948.

EJEMPLO 37

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

[Paso 1] (2E)-5-[(Ter-butoxicarbonil)amino]-2-{[1-(cis-4-{[ter-butil(difenil)silil]oxi}ciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metilen}valerato de etilo

[Fórmula 168]

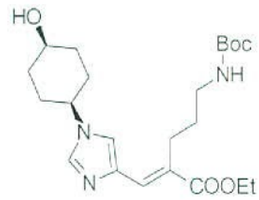


Se obtuvo el compuesto del título (375 mg) usando el compuesto (307 mg) obtenido en el ejemplo de referencia 17 y el compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 14, de la misma manera como en el paso 1 del ejemplo 33.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.10 (9H, s), 1.33 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.41-1.46 (2H, m), 1.48 (9H, s), 1.74-1.91 (6H, m), 2.22-2.31 (2H, m), 2.98 (2H, t, J = 7.3 Hz), 3.14-3.17 (2H, m), 3.89-3.95 (1H, m), 4.06-4.09 (1H, m), 4.24 (2H, q, J = 7.0 Hz), 7.19 (1H, s), 7.37-7.41 (4H, m), 7.43-7.46 (2H, m), 7.49 (1H, s), 7.64-7.67 (5H, m).

[Paso 2] (2E)-5-[(Ter-butoxicarbonil)amino]-2-{[1-(cis-4-hidroxiciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metilen}valerato de etilo

[Fórmula 169]

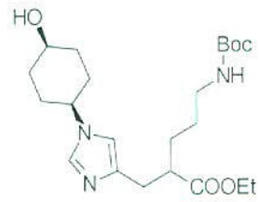


El compuesto obtenido en el paso 1 de este ejemplo se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL). A la solución, se añadió a temperatura ambiente una solución de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (1.0 M, 682 μL), y la mezcla se agitó durante la noche. Una solución de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (1.0 M, 204 μL) se añadió adicionalmente a la misma a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó por 4 días. El solvente en la solución de reacción se destiló bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución: hexano/acetato de etilo=1/1-acetato de etilo), para dar el compuesto del título (220 mg).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.32 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.47 (9H, s), 1.66-1.78 (4H, m), 1.88-1.98 (4H, m), 2.12-2.20 (2H, m), 2.93 (2H, t, J = 7.3 Hz), 3.12-3.16 (2H, m), 3.93-4.00 (1H, m), 4.12-4.15 (1H, m), 4.23 (2H, q, J = 7.2 Hz), 6.94 (1H, br s), 7.21 (1H, s), 7.49 (1H, s), 7.61 (1H, s).

[Paso 3] 5-[(Ter-butoxicarbonil)amino]-2-{[1-(cis-4-hidroxiciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil}valerato de etilo

[Fórmula 170]

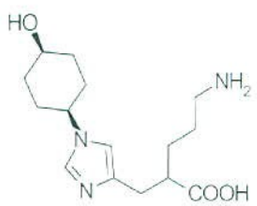


Se obtuvo el compuesto del título (51 mg) a partir del compuesto (50 mg) obtenido en el paso 2 de este ejemplo, de la misma manera como en el paso 2 del ejemplo 33.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.20 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.43 (9H, s), 1.48-1.71 (6H, m), 1.83-1.94 (4H, m), 2.05-2.15 (2H, m), 2.69 (1H, dd, J = 13.9, 6.5 Hz), 2.74-2.81 (1H, m), 2.89 (1H, dd, J = 13.7, 7.4 Hz), 3.05-3.14 (2H, m), 3.83-3.90 (1H, m), 4.07-4.13 (3H, m), 4.74 (1H, br s), 6.72 (1H, s), 7.45 (1H, s).

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

[Fórmula 171]



Se obtuvo el compuesto del título (26 mg) a partir del compuesto (51 mg) obtenido en el paso 3 de este ejemplo, de la misma manera como en el paso 3 del ejemplo 33.

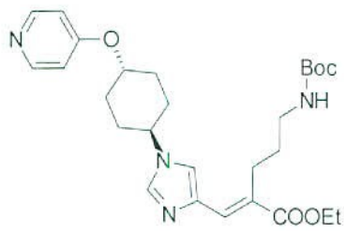
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ: 1.61-1.89 (10H, m), 2.04-2.12 (2H, m), 2.48-2.59 (2H, m), 2.85-2.92 (3H, m), 3.96-4.02 (2H, m), 6.96 (1H, s), 7.59 (1H, s).

EJEMPLO 38

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

[Paso 1] (2E)-5-[(Ter-butoxicarbonil)amino]-2-({1-[trans-4-(piridin-4-iloxi)ciclohexil]-1H-imidazol-4-il}metilen)valerato de etilo

[Fórmula 172]



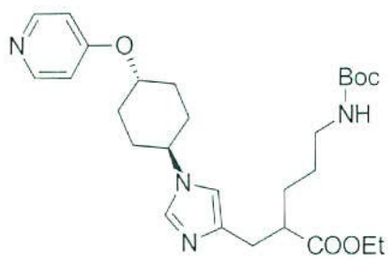
El compuesto (170 mg) obtenido en el paso 2 del ejemplo 37 se disolvió en tetrahidrofurano (6 mL). A la solución, se añadieron trifenilfosfina (137 mg), 4-hidroxipiridina (50 mg) y una solución a 40% de azodicarboxilato de diisopropilo en tolueno (276 µL), y la mezcla se agitó a 55°C por 5.5 horas. El solvente en la solución de reacción se destiló bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución: hexano/acetato

de etilo=7/3-acetato de etilo), para dar el compuesto del título (51 mg).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.33 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.48 (9H, s), 1.68-1.79 (4H, m), 1.84-1.93 (2H, m), 2.25-2.36 (4H, m), 2.90-2.95 (2H, m), 3.12-3.17 (2H, m), 4.04-4.09 (1H, m), 4.24 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.39-4.45 (1H, m), 6.78-6.82 (3H, m), 7.19 (1H, s), 7.49 (1H, s), 7.62 (1H, s), 8.44 (2H, dd, J = 5.1, 1.6 Hz).

[Paso 2] 5-[(Ter-butoxicarbonil)amino]-2-({1-[trans-4-(piridin-4-iloxi)ciclohexil]-1H-imidazol-4-il}metil)valerato de etilo

[Fórmula 173]



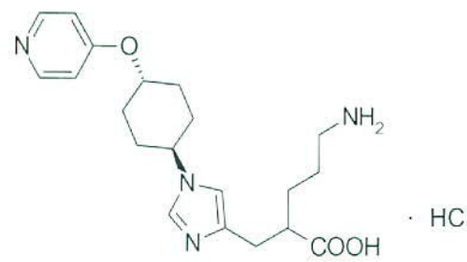
Se obtuvo el compuesto del título (45 mg) a partir del compuesto (50 mg) obtenido en el paso 1 de este ejemplo, de la misma manera como en el paso 2 del ejemplo 33.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.20 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.44 (9H, s), 1.51-1.70 (6H, m), 1.77-1.87 (2H, m), 2.20-2.32 (4H, m), 2.69 (1H, dd, J = 13.7, 6.7 Hz), 2.74-2.81 (1H, m), 2.90 (1H, dd, J = 13.7, 7.4 Hz), 3.06-3.14 (2H, m), 3.97 (1H, tt, J = 11.7, 3.9 Hz), 4.10 (3H, q, J = 7.0 Hz), 4.38 (1H, tt, J = 11.0, 3.9 Hz), 4.70 (1H, br s), 6.70 (1H, s), 6.80 (2H, dd, J = 4.7, 1.6 Hz), 7.45 (1H, s), 8.43 (2H, dd, J = 4.7, 1.6

Hz).

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

[Fórmula 174]



Se obtuvo el compuesto del título (32 mg) a partir del compuesto (45 mg) obtenido en el paso 2 de este ejemplo, de la misma manera como en el paso 3 del ejemplo 36.

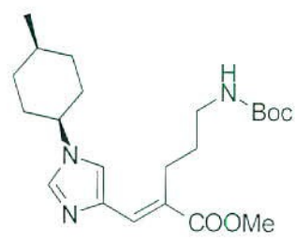
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ: 1.69-1.89 (6H, m), 2.06-2.17 (2H, m), 2.28-2.42 (4H, m), 2.79-2.85 (1H, m), 2.90-2.99 (3H, m), 3.04 (2H, dd, J = 15.3, 9.0 Hz), 4.47 (1H, tt, J = 12.1, 3.9 Hz), 4.96 (1H, tt, J = 11.3, 4.3 Hz), 7.60-7.64 (3H, m), 8.63-8.65 (2H, m), 8.96-8.97 (1H, m).

EJEMPLO 39

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

[Paso 1] (2E)-5-[(Ter-butoxicarbonil)amino]-2-{[1-(cis-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metilen}valerato de metilo

[Fórmula 175]

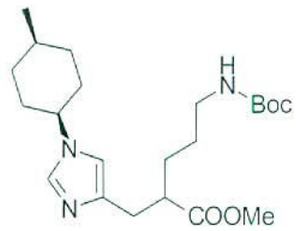


Se obtuvo el compuesto del título (1.42 g) a partir del compuesto (0.79 g) obtenido en el ejemplo de referencia 18, de la misma manera como en el paso 1 del ejemplo 3.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.00 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.44-1.53 (3H, m), 1.48 (9H, s), 1.63-1.80 (4H, m), 1.85-2.04 (5H, m), 2.98 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.13-3.17 (2H, m), 3.78 (3H, s), 4.00-4.06 (1H, m), 7.19 (1H, s), 7.48 (1H, s), 7.65 (1H, s).

[Paso 2] 5-[(Ter-butoxicarbonil)amino]-2-{[1-(cis-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil}valerato de metilo

[Fórmula 176]



Se obtuvo el compuesto del título (1.11 g) a partir del compuesto (1.42 g) obtenido en el paso 1 de este ejemplo, de la misma manera como en el paso 2 del ejemplo 33.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.98 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.44 (9H, s), 1.44-1.69 (7H, m), 1.81-1.88 (4H, m), 1.92-2.01 (2H, m), 2.72 (1H, dd, J = 13.7, 5.9 Hz), 2.78-2.85 (1H, m), 2.90 (1H, dd, J = 13.7, 7.8 Hz), 3.05-3.15 (2H, m), 3.64 (3H, s), 3.90-3.96 (1H, m), 4.76 (1H, brs), 6.72 (1H, s), 7.50 (1H, s).

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

[Fórmula 177]



Se obtuvo el compuesto del título (0.39 g) a partir del compuesto (1.11 g) obtenido en el paso 2 de este ejemplo, de la misma manera como en el paso 3 del ejemplo 33.

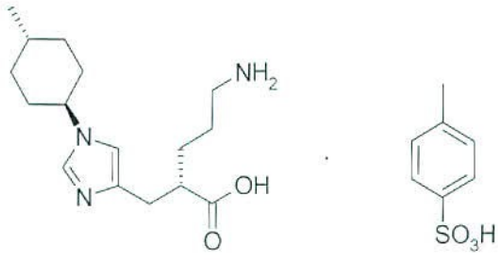
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ: 1.02 (3H, d, J = 7.3 Hz), 1.46-1.55 (3H, m), 1.58-1.72 (5H, m), 1.80-1.87 (3H, m), 1.98-2.06 (2H, m), 2.47-2.58 (2H, m), 2.85-2.94 (3H, m), 3.99-4.04 (1H, m), 6.98 (1H, s), 7.59 (1H, s).

HRMS (ESI) m/z calculada $C_{16}H_{28}N_3O_2$: 294.21815 [M + H]$^+$: encontrado: 294.21739.

EJEMPLO 40

Anhidrato de p-toluensulfonato de ácido (2S)-5-amino-2-{[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil}valérico

[Fórmula 178]



El compuesto (2.04 g) obtenido en el paso 4 del ejemplo 15 se suspendió en tetrahidrofurano (15 mL), y esta suspensión se agitó. Se añadió al mismo monohidrato de p-toluensulfonato (1.32 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 día. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración bajo presión reducida y se secaron al aire por 1 día, para dar el compuesto del título (3.01 g).

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ: 0.95 (3H, d, J = 6.5 Hz), 1.11-1.21 (2H, m), 1.43-1.79 (7H, m), 1.83-1.89 (2H, m), 2.05-2.10 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.57-2.64 (1H, m), 2.70 (1H, dd, J = 14.5, 5.5 Hz), 2.85-2.95 (3H, m), 4.07 (1H, tt, J = 11.7, 3.9 Hz), 7.18 (1H, s), 7.23 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.70 (2H, d, J =

8.2 Hz), 8.22 (1H, s).

Análisis: $C_{16}H_{27}N_3O_2 \cdot C_7H_8O_3S$.

Teórico: C;59.33,H;7.58,N;9.02,O;17.18,S;6.89.

Encontrado: C;59.09,H;7.53,N;8.92,O;17.22,S;6.78.

Los resultados de la difracción de rayos X de polvos del compuesto del título obtenido se muestran en la figura 1 y el cuadro 1, y sus resultados del análisis térmico (TG/DTA) se muestran en la figura 2. En este análisis térmico (TG/DTA), la medición se hizo a una tasa de calentamiento de 10°C/min bajo una corriente de 200 mL/min de nitrógeno seco.

CUADRO 1

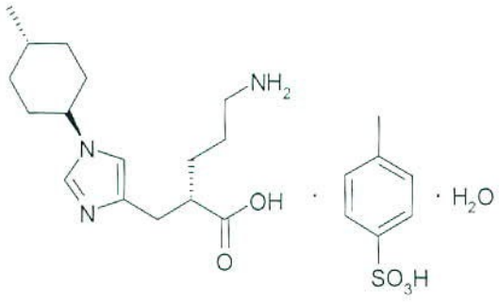
Difracción de rayos X de polvos del compuesto del ejemplo 40

Pico de difracción 2θ (°)	Espaciamiento interplanar d (Å)	Intensidad relativa (%)
3.7	23.9	100
7.4	11.9	39.0
11.4	7.8	12.2
17.6	5.0	14.3
19.0	4.7	12.4
19.9	4.5	63.6
20.7	4.3	22.1
22.9	3.9	14.0
24.9	3.6	17.6
27.8	3.2	11.0

EJEMPLO 41

Monohidrato de p-toluensulfonato de ácido (2S)-5-amino-2-{[1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]metil}valérico

[Fórmula 179]



Al compuesto (101.6 mg) obtenido en el ejemplo 40 se añadió tetrahidrofurano hidratado a 6% (600 μL), y el compuesto se disolvió mediante calentamiento a 60°C. La solución se dejó a temperatura ambiente por 1 día, y los cristales precipitados se recogieron mediante filtración y se secaron al aire por 1 día, para dar el compuesto del título (79.3 mg).

Análisis: $C_{16}H_{27}N_3O_2 \cdot C_7H_8O_3S \cdot 1H_2O$.

Teórico: C;57.12,H;7.71,N;8.69,O;19.85,S;6.63.

Encontrado: C;56.90,H;7.69,N;8.67,O;19.81,S;6.42.

Los resultados de la difracción de rayos X de polvos del compuesto del título obtenido se muestran en la figura 3 y el cuadro 2, y sus resultados del análisis térmico (TG/DTA) se muestran en la figura 4. En este análisis térmico (TG/DTA), la medición se hizo a una tasa de calentamiento de 10°C/min bajo una corriente de 200 mL/min de nitrógeno seco.

CUADRO 2

Difracción de rayos X de polvos del compuesto del ejemplo 41

Pico de difracción 2θ (°)	Espaciamiento interplanar d (Å)	Intensidad relativa (%)
3.9	22.9	73.9
6.7	13.1	21.8
7.7	11.5	35.3
10.4	8.5	20.7
11.5	7.7	21.4
13.8	6.4	23.7
14.2	6.3	26.9
14.6	6.1	31.2
15.5	5.7	35.7
16.4	5.4	40.4
17.6	5.0	61.9
18.1	4.9	48.0
18.8	4.7	100
19.6	4.5	38.1
20.8	4.3	41.1
21.1	4.2	45.3
22.2	4.0	51.5
24.3	3.7	29.1

EJEMPLO DE PRUEBA 1

Determinación de la actividad inhibidora de la enzima TAFIa

(1) Activación de TAFI

Se usó solución salina regulada en su pH con HEPES (HEPES 20 mM, NaCl 150 mM, pH 7.4; en lo sucesivo, referida como HBS) en la preparación de una solución de reacción. A 12 µL de una solución de 250 µg/mL de TAFI, se añadieron 30 µL de una solución de HBS que contenía 4 U/mL de trombina humana, 12 U/mL de trombomodulina de pulmón de conejo y $CaCl_2$ 12 mM, y la mezcla se agitó suavemente. Entonces, se activó a TAFI a temperatura ambiente. Diez minutos después, la trombina fue neutralizada mediante la adición de 10 µL de PPACK (inhibidor de trombina) 100 µM, para terminar la activación de TAFI. La TAFIa formada se almacenó en hielo y

se diluyó de inmediato antes de su uso en la determinación con 2050 µL de una solución de HBS que contenía BSA (albúmina de suero de bovino) ajustada a 0.1% en términos de la concentración final.

(2) Determinación de la actividad inhibidora de TAFIa

Se disolvió una sustancia de prueba en HBS para preparar una serie de dilución de 10 veces de concentraciones de evaluación. Se añadieron 80 µL de la solución de TAFIa y 10 µL de la sustancia de prueba a cada cavidad de una placa de 96 cavidades, y se mezclaron mediante agitación por 10 minutos. Se añadieron a cada cavidad 10 µL de furilacriloil-alanil-lisina (FAAK) ajustados a 5 mg/mL, y el cambio en la absorbancia de esta solución mixta a 330 nm se leyó por 30 minutos para determinar la velocidad de degradación del substrato.

(3) Cálculo de la actividad inhibidora, IC_{50}

La velocidad de degradación del substrato en cada cavidad se aplicó a una curva estándar preparada usando la serie de diluciones de la solución de TAFIa para calcular la actividad de TAFIa. La concentración inhibidora de 50% (IC_{50}) se calculó con base en la correlación entre la concentración del compuesto de prueba y la actividad de TAFIa. El compuesto A (compuesto del ejemplo 7 en el panfleto de la publicación internacional No. WO 2002/014285), se usó como control. Los

resultados se muestran en el cuadro 3.

CUADRO 3

Actividad inhibidora de la enzima TAFIa

Ejemplo No.	TAFIa IC_{50} (μM)
1	0.021
2	0.0083
3	0.0088
4	0.014
5	0.036
6	0.021
7	0.026
8	0.019
9	0.018
10	0.021
11	0.014
12	0.025
13	0.012
14	0.013
15 (forma 2R)	>0.10
15 (forma 2S)	0.0078
24	0.0081
25	0.0070
26	0.021
33	0.0075
34 (forma 2R,4S)	0.034
34 (forma 2S,4S)	0.0054
35 (forma 2R,4R)	>0.10
35 (forma 2S,4R)	0.0051
36	0.010
37	0.019
38	0.0098
39	0.0093
40	0.0026
Compuesto A	0.034

El compuesto de la presente invención exhibe excelente actividad inhibidora de TAFIa, y es útil como un fármaco farmacéutico para el tratamiento de infarto al miocardio, angina de pecho, síndrome coronario agudo, infarto cerebral, trombosis de venas profundas, embolia pulmonar, oclusión arterial periférica, sepsis, síndrome de coagulación intravascular diseminada o fibrosis pulmonar.

EJEMPLO DE PRUEBA 2

Evaluación de la actividad que aumenta la fibrinólisis mediante la medición del tiempo de la lisis de coágulos del plasma

A una placa de 96 cavidades, se añadieron 20 µL/cavidad de HBS, 50 µL/cavidad de plasma humano normal, 10 µL/cavidad de solución del compuesto (la solución del compuesto se preparó disolviendo el compuesto en HBS, seguido de dilución en serie con este regulador de pH) y 10 µL/cavidad de tPA (Activacin (Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd.), se ajustó a 600,000 U/mL con una solución de lisis incluida en la misma, seguida de dilución con HBS), y la mezcla se agitó. Entonces, se añadieron a la misma 10 µL/cavidad de solución de reacción A (13.8 U/mL de trombina humana, $CaCl_2$ 170 mM y 0.9 U/mL de trombomodulina), y la mezcla se agitó de nuevo. Se midió la absorbancia a 405 nm usando un lector de placa a intervalos de 30 segundos, con la temperatura mantenida a 37°C para medir el grado de coagulación. El

cambio en absorbancia, un punto en el tiempo cuando cada cavidad exhibió absorbancia más cercana a un promedio (ABS-promedio: [(ABS-máx) - (ABS-mín)]/2) de absorbancia máxima (ABS-máx) y la absorbancia mínima (ABS-mín) en el proceso de fibrinólisis, se definió como la mitad del tiempo de lisis (1/2 LT), y se usó como la actividad fibrinolítica de cada cavidad. Una concentración que alcanza 50% de 1/2 de LT se calculó como la EC_{50} de la relación entre la concentración de la sustancia de prueba y 1/2 de LT. El compuesto A (compuesto del ejemplo 7 en el panfleto de la publicación internacional No. WO 2002/014285), se usó como control. Los resultados se muestran en el cuadro 4.

CUADRO 4

Actividad que aumenta la fibrinólisis

Ejemplo	Lisis de coágulos del plasma EC_{50} (nM)
15 (forma 2S)	12
Compuesto A	65

El compuesto de la presente invención exhibe excelente actividad que aumenta la fibrinólisis, y es útil como un fármaco farmacéutico para el tratamiento de infarto al miocardio, angina de pecho, síndrome coronario agudo, infarto cerebral, trombosis de venas profundas, embolia pulmonar, oclusión arterial periférica, sepsis, síndrome de coagulación intravascular diseminada o fibrosis pulmonar.

EJEMPLO DE PRUEBA 3

Evaluación de la actividad que aumenta la fibrinólisis en modelos de tromboembolia en ratas

Se usaron ratas Wistar (adquiridas de Japan SLC, Inc.). En cualquier punto en el tiempo, una sustancia de prueba preparada con una solución de metilcelulosa a 0.5% se administró oralmente a las mismas, o una sustancia de prueba preparada con solución salina se administró intravenosamente a las mismas. Cuarenta minutos o cuatro horas después, un reactivo de PT (tromboplastina C plus, Sysmex Corp.) ajustado a 2.25 U/mL con solución salina se inyectó continuamente (16.8 mL/kg/hr x 20 min) de las venas yugulares bajo anestesia con tiopental. Un grupo al que se le administró una dosis excesiva de inhibidor de TAFIa se seleccionó como grupo control positivo. Cuarenta y cinco minutos después del inicio del tratamiento con el reactivo de PT, se colectó sangre de las venas yugulares usando ácido cítrico para obtener el plasma. La cantidad de dímero D contenido en el plasma se midió usando un analizador de coagulación ACL-9000 o ACL-TOP500CTS. Se calculó su relación con el valor promedio del grupo control positivo, y se calculó la ED_{50} como una dosis que incrementa el dímero D en 50%.

El compuesto de la presente invención exhibe excelente actividad que promueve la fibrinólisis *in vivo*, y es útil como un fármaco farmacéutico para el tratamiento de infarto al miocardio, angina de pecho, síndrome coronario agudo, infarto cerebral, trombosis de venas profundas,

embolia pulmonar, oclusión arterial periférica, sepsis, síndrome de coagulación intravascular diseminada o fibrosis pulmonar.

EJEMPLO DE PREPARACIÓN 1

Cápsula dura

Cada una de las cubiertas de una cápsula de gelatina dura estándar separable en dos partes, se llena con 100 mg del compuesto del ejemplo 1 en forma de un polvo, 150 mg de lactosa, 50 mg de celulosa y 6 mg de estearato de magnesio para preparar cápsulas unitarias, las cuales se lavan entonces y se secan entonces.

EJEMPLO DE PREPARACIÓN 2

Cápsula blanda

Una mezcla del compuesto del ejemplo 2 contenido en una sustancia oleosa digestible, por ejemplo, aceite de soya, aceite de semilla de algodón o aceite de oliva, se prepara y se inyecta en gelatina usando una bomba de desplazamiento positivo para obtener cápsulas blandas que contienen 100 mg del ingrediente activo. Estas cápsulas blandas se lavan y entonces se secan.

EJEMPLO DE PREPARACIÓN 3

Tableta

Cada tableta se prepara de acuerdo con un método convencional, usando 100 mg del compuesto del ejemplo 3, 0.2 mg de dióxido de silicio coloidal, 5 mg de estearato de magnesio, 275 mg de celulosa microcristalina, 11 mg de almidón y 98.8 mg de lactosa.

Si se desea, se aplica un recubrimiento a la tableta.

EJEMPLO DE PREPARACIÓN 4

Suspensión

Se producen 5 mL de una suspensión que contiene 100 mg del compuesto del ejemplo 4 en forma de un polvo fino, 100 mg de carboximetilcelulosa de sodio, 5 mg de benzoato de sodio, 1.0 g de una solución de sorbitol (farmacopea japonesa) y 0.025 mL de vanilina.

EJEMPLO DE PREPARACIÓN 5

Crema

100 mg del compuesto del ejemplo 5 en forma de un polvo fino se mezclan en 5 g de una crema que contiene 40% de petrolato blanco, 3% de cera microcristalina, 10% de lanolina, 5% de Span-20, 0.3% de Tween-20 y 41.7% de agua, para producir una crema.

EJEMPLO DE PREPARACIÓN 6

Inyección

1.5% en peso del compuesto del ejemplo 6 se agitan en 10% en peso de propilenglicol, ajustados posteriormente a un volumen dado con agua inyectable, y esterilizados entonces para preparar una inyección.

Campo de aplicación industrial

Un derivado de imidazol sustituido con cicloalquilo de la presente invención representado por la fórmula general (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, tiene excelente actividad inhibidora de la enzima TAFIa, y es útil como un fármaco terapéutico para infarto al miocardio, angina de pecho, síndrome coronario agudo, infarto cerebral, trombosis de venas profundas, embolia pulmonar, oclusión arterial periférica, sepsis, síndrome de coagulación intravascular diseminada, fibrosis pulmonar, o similares, o como un fármaco terapéutico para una enfermedad derivada de tromboembolia.

REIVINDICACIONES

1. El compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

bencil 5-amino-2 - {[1- (trans-4-metilciclohexil) -1H-imidazol-4-il] metil} valerato,

2 - {[1- (trans-4-metilciclohexil) -1H-imidazol-4-il] metil} -5- (L-phenylalanylamino) ácido valérico,

2 - {[1- (trans-4-metilciclohexil) -1H-imidazol-4-il] metil} -5- (L-norleucylamino) ácido valérico,

(2S)-2-{[1-(trans-4-methylcyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]methyl}-5-({[(5-methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)methoxy]carbonyl}amino) ácido valérico,

(2S)-5-({[1-(isobutyryloxy)ethoxy]carbonyl}amino)-2-{[1-(trans-4-methylcyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]methyl} ácido valérico,

1 - [(isopropoxicarbonil) oxi] etil(2S)-5-({[1-(isobutyloxy)ethoxy]carbonyl}amino)-2-{[1-(trans-4-methylcyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]methyl} valerato,

(2S)-5-({[1-(2,2-dimethylpropanoyloxy)ethoxy]carbonyl}amino)-2-{[1-(trans-4-methylcyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]methyl} ácido valérico, y

(2S)-5-[({1-[(cyclohexylcarbonyl)oxy]ethoxy}carbonyl)amino]-2-{[1-(trans-4-methylcyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]methyl} ácido valérico.

2. Una droga farmacéutica que contiene un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como un ingrediente activo.

3. Un inhibidor de TAFIa que contiene un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como un ingrediente activo.

4. Un promotor de la fibrinólisis que contiene un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como un ingrediente activo.

5. Un fármaco preventivo o terapéutico para una enfermedad causada por la inhibición de la fibrinólisis que contiene un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como un ingrediente activo.

6. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo y un vehículo farmacológicamente aceptable.

7. Una droga farmacéutica para inyección que contiene un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal

farmacológicamente aceptable del mismo como un ingrediente activo.

8. Un inhibidor de TAFIa para inyección que contiene un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como un ingrediente activo.

9. Una composición farmacéutica para inyección que contiene un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo y un vehículo farmacológicamente aceptable.

10. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo y uno o dos o más fármacos seleccionados de un anticoagulante, un fármaco antiplaquetario, una enzima relacionada con la fibrinólisis, un fármaco anticanceroso, un fármaco anti-inflamatorio, un fármaco antifibrótico, un fármaco hipotensor, un fármaco de hipertensión anti-pulmonar, y un fármaco inmunosupresor como ingredientes activos.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Un compuesto representado por la siguiente fórmula general (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en donde A representa un grupo cicloalquilo de C3 a C12 el cual puede ser sustituido por una a tres grupos seleccionados de un grupo fluoro, un grupo hidroxi, un grupo alquilo de C1 a C6, etc.; R^1, R^2, y R^3 representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo fluoro, o un grupo alquilo de C1 a C6; R^4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo de profármaco; y Y representa $-CH_2-CHR^5-CH_2-NHR^6$ (en donde R^5 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C1 a C6, o un grupo alcoxi de C1 a C6, y R^6 representa un átomo de hidrógeno o un grupo de profármaco), o similares, exhibe excelente actividad inhibidora de TAFIa, y es útil como un fármaco terapéutico para infarto al miocardio, angina de pecho, síndrome coronario agudo, infarto cerebral, trombosis de venas profundas, embolia pulmonar, y similares.

FIGURAS

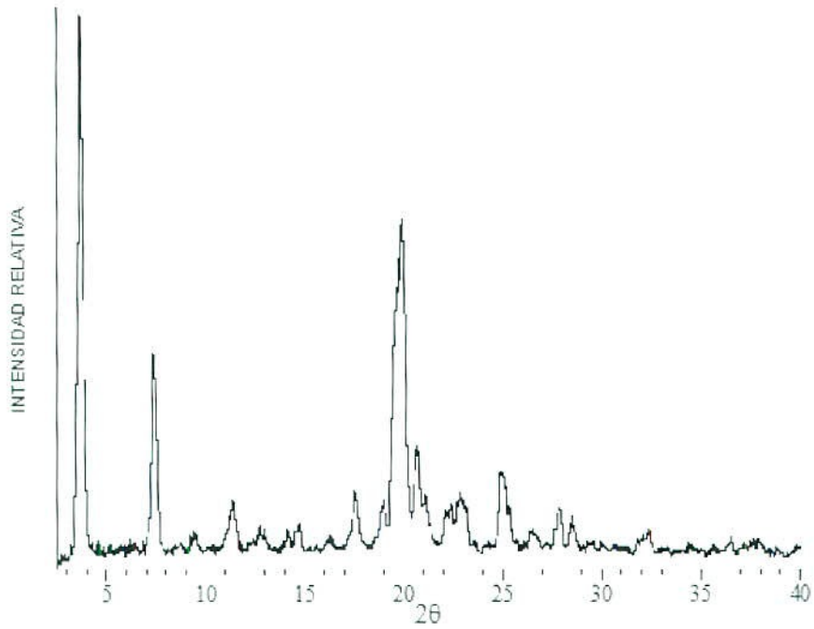


Figura 1.

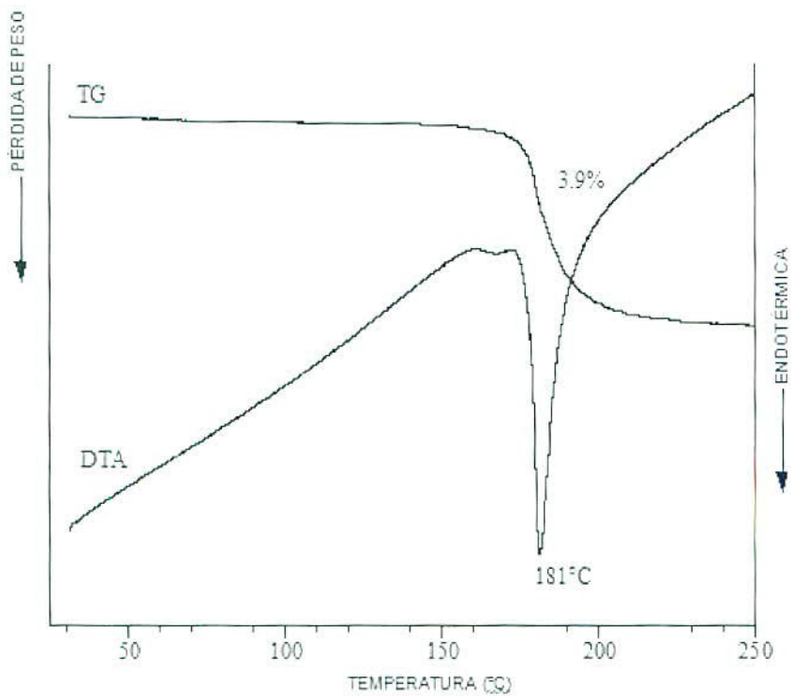


Figura 2.

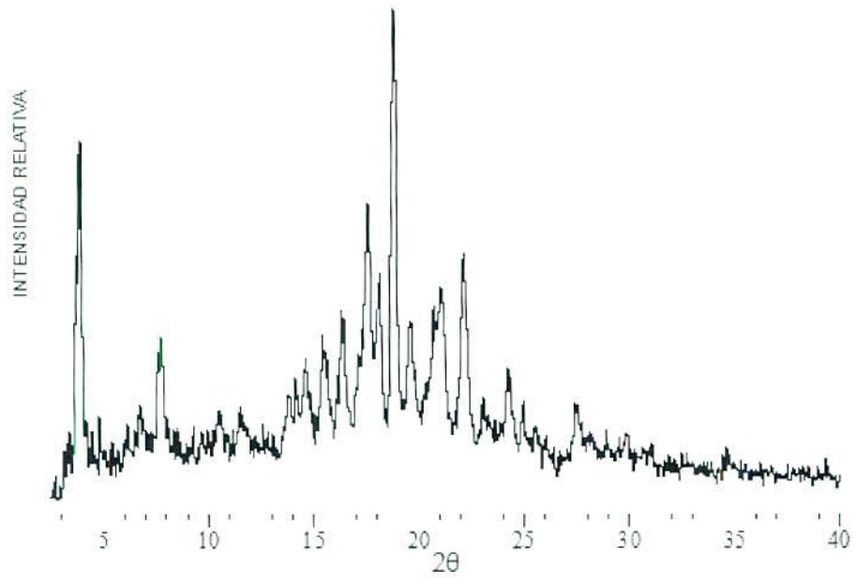


Figura 3.

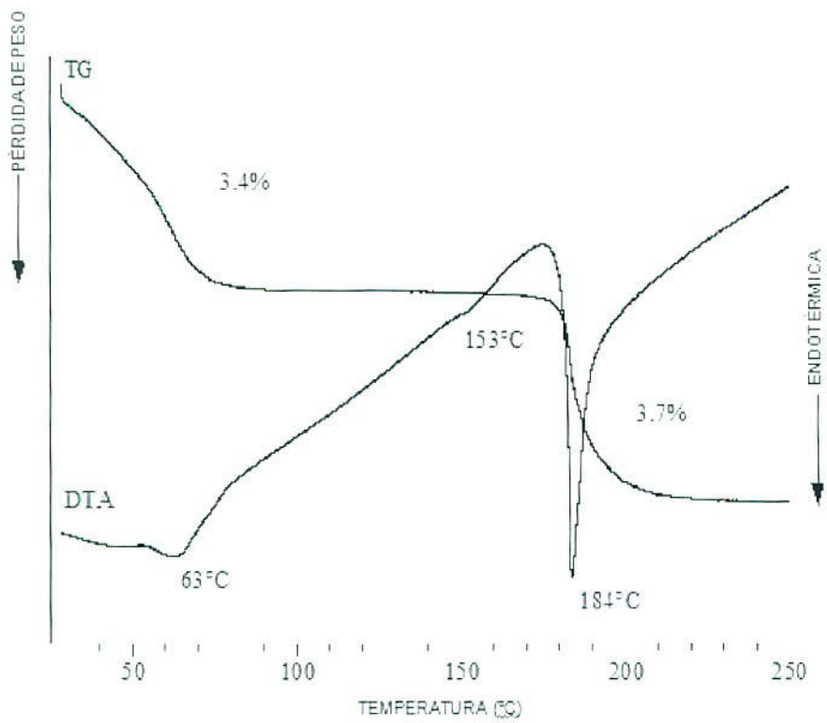


Figura 4.

Notaría Sexta 6

DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C

CERTIFICADO DE GESTION DE LA CALIDAD

CERTIFICADO SC 3980-1
PRESTACION DEL SERVICIO PUBLICO NOTARIAL
ISO 9001:2000
NTC-ISO 9001:2000

AMPARO QUINTERO ARTURO

NOTARIA SEXTA

CARRERA 9 No. 69-31 - PBX: 317 01 00 - FAX: 314 56 41

Correo Electrónico: notaria6debgta@etb.net.co

ESCRITURA PUBLICA NUMERO - - -1039 - - - - -

- - - - - -MIL TREINTA Y NUEVE - - - - - - - - -

DE FECHA: FEBRERO VEINTICINCO (25) - - - - - - - -

DEL AÑO DOS MIL DIEZ (2.010) - - - - - - - -

OTORGADA EN LA NOTARIA SEXTA (6a) DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. ----------

CLASE DE ACTO O CONTRATO: **PODER ESPECIAL y REVOCATORIA** ----------

DE: **CAVELIER ABOGADOS** ----------

A : **LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ, NIDIA OSORIO LÓPEZ, OSCAR FERNANDO CORREA BARBOSA, EDNA DARMELY SARMIENTO CHARRY y JORGE CHAVARRO ARIZTIZABAL** ----------

En la ciudad de Bogotá D.C. República de Colombia, ante mí, AMPARO QUINTERO ARTURO Notaria sexta (6a.) ---- de éste circulo notarial, se otorgó la presente escritura pública que se consigna en los siguientes términos: ----------

COMPARECENCIA: Con minuta escrita, compareció el señor **CARLOS ALBERTO GALLÓN GIRALDO**, mayor de edad, vecino de esta ciudad, casado, identificado con la cédula de ciudadanía No. 19.066.425 de Bogotá, y dijo:----------

ESTIPULACIONES: ----------

PRIMERA.- Que obra en su calidad de representante legal de la sociedad denominada **CAVELIER ABOGADOS** domiciliada en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia. ----------

SEGUNDA: Que **DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED,** sociedad constituida y existente bajo las leyes de Japón, domiciliada en 3-5-1, Nihonbashi Honcho, Chuo-ku, Tokio 103-8426, Japón, designó a **CAVELIER ABOGADOS** como su representante para la Propiedad Industrial en Colombia con facultades de nombrar apoderados tal como consta en la copia auténtica del documento de representación que se protocoliza. ----------

TERCERA.- Que en su carácter de representante legal de **CAVELIER ABOGADOS**, y en desarrollo de la facultad otorgada por **DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED,** confiere poder a los abogados **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**, T.P.A. No. 23.555, identificada con cédula de ciudadanía número 35.456.344 de Usaquen, **NIDIA OSORIO LOPEZ**, T.P.A. No.73.366, identificada con cédula de ciudadanía número 39.787.682 de Bogotá, **OSCAR FERNANDO CORREA**

PAPEL DE USO EXCLUSIVO DEL PROTOCOLO NOTARIAL NO TIENE COSTO PARA EL USUARIO

IMPRESO EN OCTUBRE 1° DE 2009 POR POSITIVA EDICIONES LTDA. - NIT 830074695

BARBOSA, T.P.A. No. 71.027 identificado con cédula de ciudadanía número 79.524.634 de Bogotá, **EDNA DARMELY SARMIENTO CHARRY**, T.P.A. 65.794 identificada con cédula de ciudadanía número 52.006.265 de Bogotá y **JORGE CHAVARRO ARIZTIZABAL**, T.P.A. No. 40.119, identificado con cédula de ciudadanía número 16.209.380 de Cartago (Valle), mayores de edad, vecinos de Bogotá, para que representen a la sociedad a cuyo nombre actúa, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, incluyendo las del orden administrativo, contencioso administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos:----------

a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, trazado de circuitos integrados, secretos industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales, denominaciones de origen e indicaciones de procedencia, su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos ----------

b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones, cancelación administrativa o judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales y de nombres de dominio junto con su administración y pago; y en general los procesos civiles, penales, administrativos o contencioso- administrativos, de conciliación, arbitramento, tutela relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. ----------

CUARTO.- Que los apoderados designados están facultados en todos los asuntos arriba determinados para sustituir este mandato, transigir, conciliar, arbitrar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y ratificar los actos de agentes oficiosos. ----------

QUINTO- Que protocoliza con la presente escritura, un certificado expedido por la Cámara de Comercio de Bogotá, que acredita la constitución y personería de la sociedad **CAVELIER ABOGADOS**, igualmente protocoliza copia autenticada del documento de representación otorgado el día **02 de Noviembre de 2009** ----------
por **DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED**, documento que está debidamente

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SANKI
CARRERA 4a Nº 72-35
BOGOTA, D.C. COLOMBIA

REPRESENTACION

REPRESENTATION

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED

domiciliado (s)
en/of 3-5-1, Nihonbashi Honcho, Chuo-ku, Tokyo103-8426, Japan

Por el presente nombramos a CAVELIER ABOGADOS, sociedad colectiva constituida de conformidad con las leyes de la República de Colombia, mediante Escritura Pública No. 6233 del 10 de septiembre de 1974, otorgada en la Notaría Sexta del Círculo de Bogotá, domiciliada en Bogotá D.C, con matrícula mercantil No. 00820237 y NIT 860041367-3, domiciliada en la Carrera 4a Nº 72-35, Bogotá, Colombia, como nuestro representante en todos los asuntos de Propiedad Industrial, con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

CAVELIER ABOGADOS también podrá representarnos, con las mismas facultades arriba indicadas, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, autoridades administrativas o jurisdiccionales, tribunales de arbitramento, en asuntos de naturaleza civil, comercial, penal, constitucional, competencia, competencia desleal, administrativa, contencioso administrativa, protección del consumidor, variedades vegetales, nombres de dominio, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, acciones de tutela, la protección de secretos industriales, derecho regulatorio y en general para que nos represente en cualesquiera acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan.

La representante podrá, en nuestro nombre, designar apoderados para actuar ante autoridades administrativas y judiciales, por vía extrajudicial y también procesalmente en nuestro nombre, como demandantes, como demandados, como litisconsortes, como agentes oficiosos, como terceros, por llamamiento en garantía o como intervinientes ad excludendum. Dentro de esta autorización, la representante podrá facultar a los apoderados que ella designe para transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir,

Do hereby appoint CAVELIER ABOGADOS, a general partnership organized under the laws of the Republic of Colombia by means of Public Deed No. 6233 of September 10, 1974, granted at Notary Sixth of the Bogota Circuit, domiciled in Bogota D.C., with Mercantile Registration No. 00820237 and Taxpayer Identification Number 860041367-3, domiciled at Carrera 4a Nº 72-35, Bogota, Colombia, as our representative for all Industrial Property matters with faculty to receive notifications and appoint attorneys in and out of Court.

CAVELIER ABOGADOS may also represent us, with the same faculties stated above, before any entities or persons, with or without jurisdiction, administrative or jurisdictional authorities, courts of arbitration, in civil, commercial, criminal, constitutional, competition, unfair competition, administrative, administrative contentious, consumer protection, plant varieties, domain names, opposition or observation matters, administrative and Court cancellation, nullity, precautionary measures, licensing, action for writ mandamus, protection of trade secrets, regulatory law and in general represent us in any actions and suits instituted by us or against us.

The representative may, in our name, designate attorneys to act before administrative and judicial authorities, through out-of-court channels, and also procedurally in our name as plaintiff, defendant, joint litigant, representative without power of attorney, third party, when summoned to appear in court or as intervener ad excludendum. Under this authorization, the representative may empower the attorneys appointed thereby to compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign and substitute the

© CAVELIER ABOGADOS

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA
17 DIC. 2009
AMPARO QUINTERO ARTUNDUAGA
NOTARIA

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA
25 FEB. 2010
AMPARO QUINTERO ARTUNDUAGA
NOTARIA

remuncias y sustituir el poder que se le otorgue. Así mismo, la representante tendrá la facultad para revocar el poder así otorgado en el momento que considere pertinente. La representante en todo caso podrá ratificar los actos de agentes oficiosos.

power of attorney granted thereto. Likewise, the representative shall have the faculty of revoking the power of attorney thus granted at any time it may deem convenient. The representative may in any case ratify the acts of representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 2nd day of November, 2009

En/in Tokyo

Por/by Kazuo Sato

General Manager, Intellectual Property

Firma/Signature

Nota:

PARA SOCIEDADES

El documento de Representación deberá ser firmado por el representante legal de la compañía, autenticado ante Notario Público y legalizado*.

El Notario deberá certificar: i) que la compañía existe, ii) que ejerce su objeto social; y iii) que la persona que firma está autorizada para otorgar este documento.

*La legalización podrá ser por Apostilla si el país del otorgante hace parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961 o ante el Cónsul de Colombia en caso contrario.

PARA PERSONAS NATURALES

El documento de Representación deberá ser firmado por el otorgante. El Notario Público deberá certificar que la persona que firma es quien dice ser.

Posteriormente el documento de Representación deberá ser legalizado por Apostilla si el país del otorgante hace parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961 o ante el Cónsul de Colombia en caso contrario.

Note:

FOR CORPORATIONS

The Representation document ought to be signed by the legal representative of the company, notarized and legalized*.

The Notary Public must certify: i) that the company legally exists; ii) that it is in exercise of its corporate purposes; and iii) that the person who signs the Representation document is authorized to do so.

* Legalization may be made by Apostille if the issuing country is a member of the The Hague Convention of October 5, 1961, or before the Colombian Consulate if otherwise.

FOR INDIVIDUALS

The Representation should be signed by the grantor. The Notary Public should certify that the person signing is who he/she purports to be.

Subsequently, the Representation document should be legalized by Apostille if the issuing country is a member of the The Hague Convention of October 5, 1961 or before the Colombian Consulate if otherwise.

S CAVELIER ABOGADOS

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE ME FUE PRESENTADO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

17 DIC. 2009

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA AUTENTICA QUE ME FUE PRESENTADA A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

25 FEB. 2010

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

NOTARIAL CERTIFICATE Registration No 1755

This is to certify that the signature on the foregoing document is genuine and authentic signature of Kazuo Sato, General Manager, Intellectual Property of DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED, a corporation existing and organized under the laws of Japan, who has produced sufficient proof of his power to execute the said instrument on behalf of the above-mentioned corporation.

NOV - 2 2009

TOKYO LEGAL AFFAIRS BUREAU
NOTARY
2-2-2, UCHISAIWAICHO
CHIYODA-KU
TOKYO JAPAN

TADAHIKO MITSUDA
NOTARY

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
17 DIC. 2009
AMPARO QUINTERO ARTUNDUAGA
NOTARIA

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
25 FEB. 2010
AMPARO QUINTERO ARTUNDUAGA
NOTARIA

(3)

平成２１年登第　　／755号

認　　証

嘱託人第一三共株式会社知的財産部長佐藤一雄の代理人城野喬は、本公証人に対し、嘱託人が別添文書に署名したことを自認している旨陳述した。

よって、これを認証する。

平成２１年　11　月　2　日、本公証人役場において
東京都千代田区内幸町２丁目２番２号
東京法務局所属

公証人
Notary　　TADAHIKO MITSUDA

証　　明

上記署名は、東京法務局所属公証人の署名に相違ないものであり、かつ、その押印は、真実のものであることを証明する。

平成２１年 11 月 2 日

東京法務局長　　

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: JAPAN
   This public document
2. has been signed by TADAHIKO MITSUDA
3. acting in the capacity of Notary of the Tokyo Legal Affairs Bureau
4. bears the seal/stamp of TADAHIKO MITSUDA, NOTARY
   Certified
5. at Tokyo　　6. NOV - 2 2009
7. by the Ministry of Foreign Affairs
8. 09- Nº 002049
9. Seal/stamp:　　10. Signature

Kazutoyo OYABE
For the Minister for Foreign Affairs

CONSULADO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA
25 FEB. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

CONSULADO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA
17 DIC. 2009
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

TRADUCCIÓN OFICIAL 342/2009 DE UN DOCUMENTO EN IDIOMA INGLÉS REALIZADA POR EDUARDO CALADO NOGUERA, TRADUCTOR OFICIAL APROBADO POR RESOLUCION 541 DEL 27 DE FEBRERO DE 1976 EXPEDIDA POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA DE COLOMBIA Y DEBIDAMENTE REGISTRADO ANTE EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE COLOMBIA, POR EL CUAL DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED. DOMICILIADA EN 3-5-1, NIHONBASHI HONCHO, CHUO-KU, TOKIO 103-8426, JAPÓN, OTORGA REPRESENTACIÓN EN ASUNTOS RELACIONADOS CON PROPIEDAD INDUSTRIAL A CAVELIER ABOGADOS.

DADO Y FIRMADO HOY 2 DE NOVIEMBRE DE 2009 EN TOKIO POR KAZUO SATO, GERENTE GENERAL, PROPIEDAD INTELECTUAL. FIRMA: ILEGIBLE.

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

REGISTRO NO 1755

Por la presente certifico que la firma sobre el documento precedente es la firma genuina y auténtica de KAZUO SATO, gerente general, Propiedad Intelectual de DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED, una sociedad constituida y existente de conformidad con las leyes del Japón, quien ha presentado prueba suficiente de su poder para firmar dicho documento a nombre de la sociedad arriba mencionada. 2009. Firmado: TADAHIKO MITSUDA, notario SELLO: OFICINA DE ASUNTOS JURÍDICOS DE TO NOTARIO. 2-2-2, UCHISAIWAICHO, CHIYODA-KU, TOKIO, JAPÓN

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
17 DIC. 2009
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

APOSTILLA

(CONVENCION DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961)

1. PAIS: JAPÓN

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
25 FEB. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

2. Este documento público ha sido firmado por TADAHIKO MITSUDA

3. quien actúa en su calidad de notario de la oficina de asuntos jurídicos de TOKIO.

4. lleva el sello/estampilla de TADAHIKO MITSUDA, NOTARIO

CERTIFICADO

5. En TOKIO 6. el 2 de noviembre de 2009

7. Por el Ministerio de Relaciones Exteriores

8. 09- No. 002049

9. Sello/estampilla: MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES, JAPÓN

10. Firma: KAZUTOYO OYABE, A NOMBRE DEL MINISTRO DE RELACIONES EXTERIORES

COLO-15869-841-017-8

ECN\ECN\ID-162614\WPCL002G

Bogotá, 14 de diciembre de 2009.





01

8522688

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

17 DE DICIEMBRE DE 2009 HORA 11:11:00

R027136832 PAGINA: 1 de 3

* *

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O INSCRIPCION DE DOCUMENTOS

CERTIFICA:

NOMBRE : CAVELIER ABOGADOS
N.I.T. : 860041367-3
DOMICILIO : BOGOTA D.C.

CERTIFICA:

NO: 00820237

CERTIFICA:

CONSTITUCION : QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0006233 DE NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C. DEL 10 DE SEPTIEMBRE DE 1974 , INSCRITA EL 26 DE SEPTIEMBRE DE 1974 BAJO EL NUMERO 00021234 DEL LIBRO IX, SE CONSTITUYO LA SOCIEDAD CIVIL DENOMINADA: CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER.

CERTIFICA :

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0001000 DE NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C. DEL 10 DE MARZO DE 1983 , INSCRITA EL 5 DE ABRIL DE 1983 BAJO EL NUMERO 00130769 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE : CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER. POR EL DE : CAVELIER ABOGADOS

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NUMERO 1.000 OTORGADA EN LA NOTARIA 6A. DE BOGOTA EL 10 DE MARZO DE 1.983, INSCRITA EN ESTA CAMARA DE COMERCIO EL 5 DE ABRIL DE 1.983 BAJO EL NUMERO 130769 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE: CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER, POR EL DE: CAVELIER ABOGADOS, E INTRODUJO OTRAS REFORMAS.

CERTIFICA:

CERTIFICA

QUE POR E.P.NO. 2.034 DE LA NOTARIA 6 DE SANTAFE DE BOGOTA DEL 18 DE ABRIL DE 1.995, INSCRITA EL 27 DE ABRIL DE 1.995 BAJO EL NO. 5.937 DEL LIBRO XIII,LA SOCIEDAD TRASLADO SU DOMICILIO DE LA CIUDAD DE SANTAFE DE BOGOTA D.C. AL MUNICIPIO DE TABIO (CUNDINAMARCA).-.

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 7710 DE LA NOTARIA SEXTA DE BOGOTA DEL 10 DE OCTUBRE DE 1984, INSCRITA EL 15 DE NOVIEMBRE DE 1984 BAJO EL NO. 1559 DEL LIBRO XIII, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NATURALEZA JURIDICA DE SOCIEDAD COMERCIAL A SOCIEDAD CIVIL.

CERTIFICA:

REFORMAS:

ESCRITURAS NO.	FECHA	NOTARIA	INSCRIPCION
842	10-V-1.977	18. BTA.	27-V-1.977-NO. 46.204
3.430	1-VII-1.980	6A. BTA.	3-IX-1.980-NO. 89.582
4.844	10-IX-1.980	6A. BTA.	8-X-1.980-NO. 91.261
432	10-II-1.983	6A. BTA.	1-III-1.983-NO.129.337

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

25 FEB. 2010

QUINTERO ARTURO
NOTARIA

7.710	10-X-1.984	6A. BTA.	15-XI-1.984-NO.	1.559	
7.305	21-X-1.985	6A. BTA.	18-XI-1.985-NO.	1.906	
2.567	29-IV-1.987	6A. BTA.	7-V- 1.987-NO.	2.386	
4.278	3-VII-1.987	6A. BTA.	23-VII-1987 NO.	215.652	
2.657	25- IV-1.988	6A. BTA.	19- V -1988-NO.	2,740	
9.033	21-XII-1.990	6A. BTA.	10- I - 1991-NO.	3.786	
25	3- I -1.991	6A. BTA.	10- I - 1991-NO.	3.787	
1.608	8-III-1.991	6A. BTA.	14-III- 1991-NO.	3.841	
2.155	2-IV- 1.991	6A. BTA.	8-IV - 1991-NO.	3.862	
797	7-II -1.991	6A. BTA.	7- V -1991-NO.	3.882	
1.739	14-III-1.991	6A. BTA.	7- V -1991-NO.	3.881	
5.886	21-VIII-1.991	6A. BTA	27-VIII-1991 NO.	4.019	
8.596	4-XII -1.991	6A. BTA	16-III -1992 NO.	4.430	
1.494	10-III -1.992	6A. BTA.	19-III -1992 NO.	4.436	
4.205	8 -VII -1.992	6A. BTA.	15-VII -1992 NO.	4.554	
8.829	16-XII -1.992	6A. BTA.	24-XII -1992 NO.	4.819	
12	5-I -1.993	6 STAFE BTA	13-I -1993 NO.	4.850	
4.877	29-VI -1.993	6 STAFE BTA	7-VII -1993 NO.	5.065	
5.216	12-VII -1.993	6 STAFE BTA	16-VII -1993 NO.	5.077	
ACTA NO.71	2-IX- 1.993	CUNTA DE SOCIOS	29-IX- 1993 NO.	5.174	
2.034	18-IV- 1.995	6 STAFE BTA	27- IV -1995 NO.	5.937	
2.227	25-IV-1.995	6 STAFE BTA	18-VIII-1.995 NO.	6.092	
7.594	12-XII-1.995	6 STAFE BTA	19- XII-1.995 NO.	6.294	
676	11- II-1.997	6 STAFE BTA	14- II -1.997 NO.	6.873	

CERTIFICA:

REFORMAS:

E.P. NO.	FECHA	NOTARIA	CIUDAD	FECHA	NO.INSC.
0004506	1997/07/28	0006	BOGOTA D.C.	1997/09/02	00007115
0002103	1998/04/08	0006	BOGOTA D.C.	1998/04/21	00007426
0005326	1998/08/06	0006	BOGOTA D.C.	1998/08/13	00007544
0005538	1998/08/14	0006	BOGOTA D.C.	1998/08/27	00007564
0007760	1998/11/10	0006	BOGOTA D.C.	1998/11/12	00007644
0006709	1997/11/04	0006	BOGOTA D.C.	2000/12/04	00008481
0003034	2003/05/30	0006	BOGOTA D.C.	2003/06/04	00882729
0003786	2004/07/16	0006	BOGOTA D.C.	2004/07/28	00009703
0001432	2005/03/18	0006	BOGOTA D.C.	2005/04/07	00009917
0004818	2005/08/22	0006	BOGOTA D.C.	2005/08/26	00010008
0005506	2007/07/17	0006	BOGOTA D.C.	2007/07/24	00010841
5453	2009/10/19	0005	BOGOTA D.C.	2009/10/21	00012243

CERTIFICA:

LA SOCIEDAD NO SE HALLA DISUELTA. DURACION HASTA EL [illegible] DE 2024 .

CONSULADO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. 25 FEB 2010

CERTIFICA:

OBJETO SOCIAL: LA SOCIEDAD TENDRA POR OBJETO : EL EJERCICIO DE LA ACTIVIDAD PROFESIONAL DE ABOGADOS. EN DESARROLLO DE ESTE OBJETO SOCIAL LA SOCIEDAD PODRA ADQUIRIR, CONTRAER OBLIGACIONES Y CELEBRAR TODA CLASE DE CONTRATOS DIRECTAMENTE RELACIONADOS Y SUBORDINADOS AL MISMO, INCLUSIVE LOS DE ARRENDAMIENTO, HIPOTECA, MUTUO CON O SIN INTERES, MANDATO CIVIL Y COMERCIAL, Y SOCIEDAD, ASI COMO PARTICIPAR EN ASOCIACIONES CIENTIFICAS, GREMIALES O PROFESIONALES SIN ANIMO DE LUCRO.

CERTIFICA:

CAPITAL Y SOCIOS: $10,000.00 DIVIDIDO EN 10,000.00 CUOTAS CON VALOR NOMINAL DE $1.00 CADA UNA, DISTRIBUIDO ASI :

- SOCIO CAPITALISTA (S)

ASOCIACION CAVELIER DEL DERECHO N.I.T. 000008001722568

NO. CUOTAS: 8,800.00 VALOR: $8,800.00
GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE C.E. 000000000131100
NO. CUOTAS: 1,200.00 VALOR: $1,200.00
- SOCIO INDUSTRIAL (S)
CHAVARRO JORGE C.C. 000000016209380
NO. CUOTAS: 0.00 VALOR: $0.00
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA C.C. 000000035456344
NO. CUOTAS: 0.00 VALOR: $0.00
PEÑA VALENZUELA DANIEL C.C. 000000079518915
NO. CUOTAS: 0.00 VALOR: $0.00
MARIN RUALES GERMAN HUMBERTO C.C. 000000079155665
NO. CUOTAS: 0.00 VALOR: $0.00
TOTALES
NO. CUOTAS: 10,000.00 VALOR: $10,000.00

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURAS PUBLICAS NO. 001431 Y 001432 DEL 18 DE MARZO DE 2005 DE LA NOTARIA 06 DE BOGOTA D.C., INSCRITA EL 07 DE ABRIL DE 2005 BAJO EL NO. 0009918 Y 0009917, RESPECTIVAMENTE DEL LIBRO XIII, DE LAS MIL DOSCIENTAS (1200) PARTES DE INTERES SOCIAL RADICADAS EN CABEZA DE AGNES GAUDEBERT DE CAVELIER, SEISCIENTAS (600) PARTES ESTAN GRAVADAS O AFECTADAS EN PROPIEDAD FIDUCIARIA A FAVOR DE LAS SIGUIENTES PERSONAS : GERMAN CAVELIER FRANCO, ERNESTO CAVELIER FRANCO, JORGE CAVELIER FRANCO, INES CAVELIER FRANCO, GUILLERMO CAVELIER FRANCO, ELENA CAVELIER FRANCO, ALEJANDRO CAVELIER FRANCO, BEATRIZ CAVELIER FRANCO, Y LUCIA CAVELIER FRANCO.

CERTIFICA:

REPRESENTACION LEGAL: EL REPRESENTANTE LEGAL ES EL DIRECTOR. EL SOCIO FUNDADOR GERMAN CAVELIER GAVIRIA TENDRA EL CARACTER DE PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO, PARTICIPARA POR DERECHO PROPIO EN EL CONSEJO SUPERIOR Y EN EL CONSEJO DIRECTIVO Y LLEVARA LA REPRESENTACION LEGAL DE LA SOCIEDAD CUANDO LO ESTIME PERTINENTE SIN LIMITACION ALGUNA. IGUAL PARTICIPACION Y ATRIBUCIONES TENDRA SU SUPLENTE AGNES GAUDEBERT DE CAVELIER CUANDO OCUPE EL CARGO, EN CASO DE FALTA ABSOLUTA DE GERMAN CAVELIER GAVIRIA. LOS SOCIOS COLECTIVOS ESTÁN AUTORIZADOS PARA EJERCER LA REPRESENTACIÓN DE LA SOCIEDAD EN CUALQUIER TIEMPO, SIN PERJUICIO DE LAS DELEGACIONS CONFERIDAS A LOS ORGANOS CREADOS POR LOS PRESENTES ESTATUTOS

CERTIFICA:

** NOMBRAMIENTOS **

QUE POR NO. 12 DE JUNTA DE SOCIOS DEL 14 DE AGOSTO DE 2009, INSCRITA EL 24 DE SEPTIEMBRE DE 2009 BAJO EL NUMERO 00012200 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE IDENTIFICACION

DIRECTOR (REPRESENTANTE LEGAL DE LA ASOCIACIÓN CAVELIER DEL DERECHO)

NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CONCUERDA CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

25 FEB. 2010

QUINTERO ARTURO
NOTARIO

GALLON GIRALDO CARLOS C.C. 000000019066425

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0004818 DE NOTARIA 6 DE BOGOTA D.C. DEL 22 DE AGOSTO DE 2005, INSCRITA EL 26 DE AGOSTO DE 2005 BAJO EL NUMERO 00010008 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO	
CAVELIER GAVIRIA GERMAN	C.C. 000000002877924
SUPLENTE DEL PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO	
GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE	C.E. 000000000131100

CERTIFICA:

FACULTADES DEL REPRESENTANTE LEGAL: APARTE DE LAS FACULTADES Y DEBERES QUE DE TIEMPO EN TIEMPO SE LE ASIGNEN POR EL CONSEJO SUPERIOR, EL DIRECTOR TENDRA LAS SIGUIENTES FUNCIONES : A) LA DE REPRESENTAR LEGALMENTE A LA SOCIEDAD ANTE LAS AUTORIDADES DE CUALQUIER ORDEN O NATURALEZA Y ANTE OTRAS PERSONAS NATURALES O JURIDICAS, CON FACULTADES PARA NOVAR, TRANSIGIR, COMPROMETER Y DESISTIR Y PARA COMPARECER EN JUICIOS INCLUSIVE EN AQUELLOS EN DONDE SE DISPUTE LA PROPIEDAD DE BIENES INMUEBLES; B) CUMPLIR Y HACER CUMPLIR LOS ESTATUTOS Y REGLAMENTOS DE LA SOCIEDAD; Y C) CREAR O SUPRIMIR TODOS LOS EMPLEOS QUE SEAN NECESARIOS DE ACUERDO CON EL CONSEJO SUPERIOR PARA EL BUEN FUNCIONAMIENTO DE LA SOCIEDAD, ASIGNARLES FUNCIONES, FIJAR SUS SALARIOS Y NOMBRAR LAS PERSONAS QUE DEBAN DESEMPEÑARLOS, ASI COMO RETIRARLOS Y REEMPLAZARLOS CUANDO HAYA LUGAR. CUANDO CUALQUIERA DE LOS ACTOS INDICADOS EN LA CLAUSULA ANTERIOR SE REFIERA A OPERACIONES CUYO MONTO EXCEDA DE LA SUMA EQUIVALENTE A CIENTO OCHENTA (180) SALARIOS MINIMOS MENSUALES, SU CELEBRACION REQUERIRA LA APROBACION PREVIA DEL CONSEJO SUPERIOR.

CERTIFICA:

** REVISOR FISCAL **

QUE POR ACTA NO. 0000071 DEL 2 DE SEPTIEMBRE DE 1993, INSCRITA EL 29 DE SEPTIEMBRE DE 1993 BAJO EL NUMERO 00005175 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
REVISOR FISCAL	
RINCON FANDIÑO MIGUEL ALFONSO	C.C. 000000002877024

CERTIFICA:

DE CONFORMIDAD CON LO ESTABLECIDO POR LA LEY 962 DE 2005, LOS ACTOS DE REGISTRO AQUI CERTIFICADOS QUEDAN EN FIRME CINCO (5) DIAS HABILES DESPUES DE LA FECHA DE INSCRIPCION, SIEMPRE QUE NO SEAN OBJETO DE REVOCATORIA GUBERNATIVA.



* * * EL PRESENTE CERTIFICADO NO CONSTITUYE PERMISO DE FUNCIONAMIENTO EN NINGUN CASO * * *

25 FEB. 2010

EL SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO,

****

01

68226867

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

17 DE DICIEMBRE DE 2009 HORA 11:11:00

R027136832 PAGINA: 3 de 3

* *

VALOR : $ 3,500

DE CONFORMIDAD CON EL DECRETO 2150 DE 1995 Y LA AUTORIZACION IMPARTIDA POR LA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, MEDIANTE EL OFICIO DEL 18 DE NOVIEMBRE DE 1996, LA FIRMA MECANICA QUE APARECE A CONTINUACION TIENE PLENA VALIDEZ PARA TODOS LOS EFECTOS LEGALES

Joaquin Esteban

COTEJO NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CORRESPONDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

25 FEB. 2010

ARTURO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

7700004335957

legalizado ----------

Presente el señor **CARLOS ALBERTO GALLÓN GIRALDO**, domiciliado en Bogotá, identificado como aparece al pie de su firma y manifestó que está conforme con el contenido de esta escritura pública y que en consecuencia revoca la escritura número seis mil setecientos noventa y seis (6796) del diecisiete (17) de Diciembre de dos mil nueve (2009) otorgada ante esta misma notaría. ----------

---------- **HASTA AQUÍ LA MINUTA PRESENTADA** ----------

OTORGAMIENTO Y AUTORIZACION: LEIDA la presente escritura por los comparecientes y habiéndoseles hecho las advertencias sobre los trámites y formalidades de rigor le impartieron su aprobación y para constancia la firman ante mi el NOTARIO QUE AUTORIZA ----------

DERECHOS NOTARIALES: $ 85.720,oo - - - - - - - - - - - - - -

IVA 16% $ 22.485.oo -

PAPEL NOTARIAL: esta escritura ha quedado extendida en las hojas de papel sellado notarial números: ----------

7-700004-335964 - 7-700004-335957 - - - - - - - - - - - - - - - -

EN BLANCO... EN BLANCO

OTORGANTE

CARLOS ALBERTO GALLÓN GIRALDO

C.C. 19.066.425 Bta

TEL 3473611

REPRESENTANTE LEGAL DE **CAVELIER ABOGADOS**

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA SEXTA (6a) DE BOGOTA D.C.

T1063/10.PG.ANGELIK

IMPRESO EN GRILLVAL S.A. NIT 830.022.554-5 POR PRAYMART EDITORES LTDA. - NIT 830.022.554-5

PAPEL DE USO EXCLUSIVO DEL PROTOCOLO NOTARIAL . NO TIENE COSTO PARA EL USUARIO

270

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

265

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 15 - 0073028

Bogotá D.C., Junio 30 de 2015 - 13:37:40

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367 RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	66873	11/06/2015	132.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	67699	16/06/2015	530.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	69510	19/06/2015	1.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	69624	19/06/2015	132.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1603 INVOCAR LA NOTORIEDAD DENTRO DE UN TRAMITE DE OPOSICION	478.000.00	478.000.00
				$478.000.00

SON: **CUATROCIENTOS SETENTA Y OCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 12-121222- -00011-0000

Fecha: 2015-06-30 16:28:23 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 851 DIVISIONAL Folios: 270 - 266

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 15-149388- -00000-0000

Fecha: 2015-06-30 16:28:24 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 270 - 266

266

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 12-121222- -00011-0000

Fecha 2015-06-30 16:28:23 Dep 2020 DIR.NUEVASCR
Tra 11 PATENTEIYII Eve 378 FASENACIONALI
Act 851 DIVISIONAL Folios 270 - 266

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

ADM

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ MODELO DE UTILIDAD ☐

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 15-149388- -00000-0000

Fecha 2015-06-30 16:28:24 Dep 2020 DIR.NUEVASCR
Tra 11 PATENTEIYII Eve 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios 270 - 266

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la perso
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☐ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☐ Indicación que se solicita una PCT
- ☐ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐