



Organización y
Digitalización CSA



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

INVENTARIO

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

08-125422

54. TÍTULO "AGONISTAS DEL RECEPTOR MUSCARÍNICO QUE SON EFECTIVOS EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR, LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER Y LA ESQUIZOFRENIA"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 401/14

71. SOLICITANTE ASTRAZENECA AB

DOMICILIO SÖDERTÄLJE, SUECIA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLORED A RICAURTE
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. 25 NOV 2008

(FORMA P 10)

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-125422- -00000-0000

Fecha: 2008-11-25 16:21:44 Dep: 2020 NUECREACION
Tra: 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASE NACIONAL I
Act: 411 PRESENTACION Folios: 129

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I.



Capítulo II.

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: **ASTRAZENECA AB**

Dirección: SE-15185 Södertälje, Suecia

Nacionalidad o Domicilio: Södertälje, Suecia

Lugar de Constitución: Suecia.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá, Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES) (72)

Nombre: CHENG, Yun-Xing; JIN, Shujuan; POURASHRAF, Mehrnaz y TOMASZEWSKI, Miroslaw.

Dirección: AstraZeneca R & D Montreal, 7171 Frederick-Banting, St. Laurent, Montreal, Québec H4S 1Z9.

Nacionalidad o Domicilio: Canadá.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/SE2007/000556

Fecha: 08/06/07

Publicación Internacional No. WO 2007/142585 A1

Fecha: 13/12/07

⑥

TÍTULO (54) "AGONISTAS DEL RECEPTOR MUSCARÍNICO QUE SON EFECTIVOS EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR, LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER Y LA ESQUIZOFRENIA"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 401/14.

⑧

Prioridad

SI



NO



(33) País de Origen

US

(32) Fecha

09/06/06

(31) Número de Solicitud

60/812,208

⑨

Comprobante de Pago No. 08-87,919

Fecha: Noviembre 7 de 2008

mfr

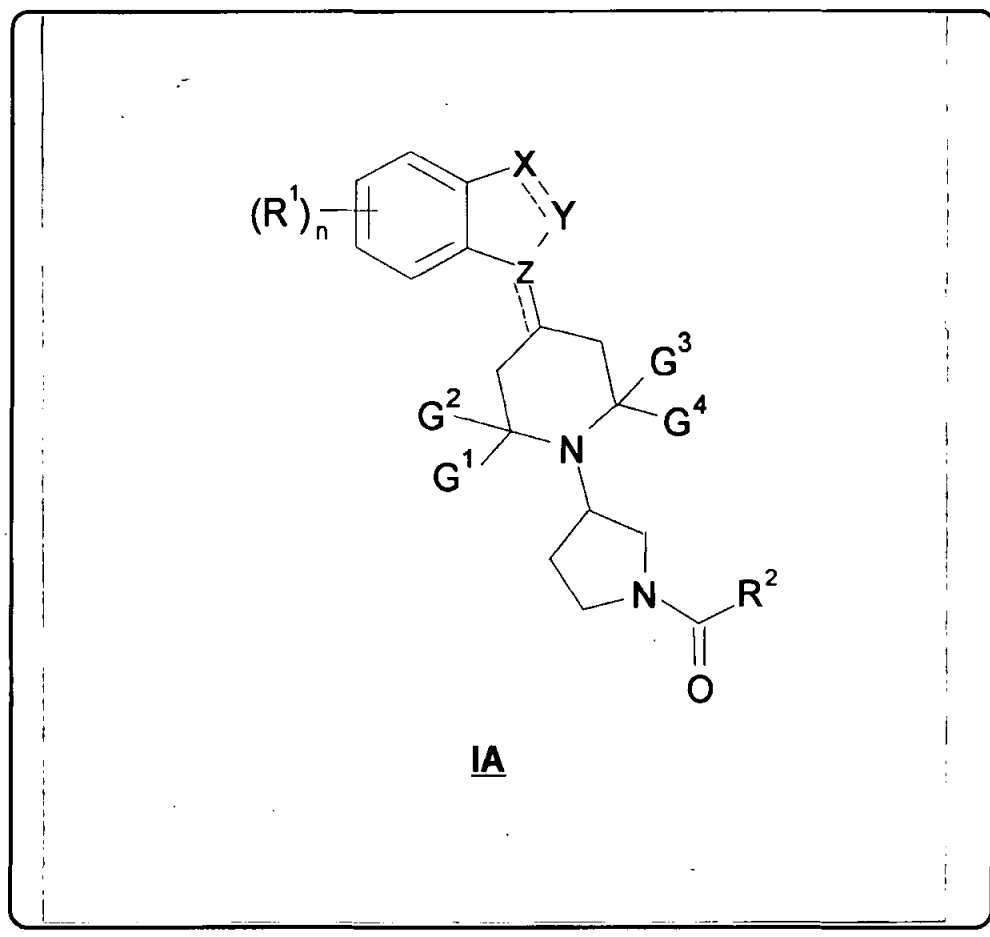
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Reporte de Búsqueda Internacional y Publicación.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.G. 39.690.713 Usaquéen T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - .87,919
FECHA : NOVIEMBRE 7 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-125422- -00000-0000

Fecha 2008-11-25 16:21:44 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 129

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	80211795	07/11/2008	13,309,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
		TOTAL :	\$ 501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

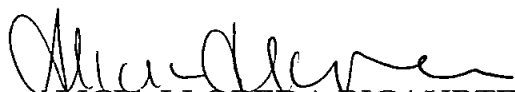
RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

mfr

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se esta presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-08-09-397 de un documento escrito en Inglés,
la cual para efectos del presente lleva el sello personal de **Martha Lucía
Arciniegas M.**, Traductora e Intérprete Oficial en virtud de la Res 1523 /88 del
Ministerio de Justicia.

Legalización de un Poder de Representación Legal conferido a: ALICIA
LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE
ALVAREZ otorgado por **AstraZeneca AB**

Firmado por:

SIMON RICHARD REEVES

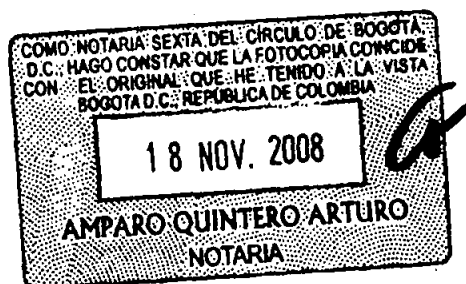
Certificación Notarial

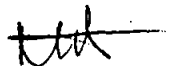
Certificación de la firma precedente, debidamente legalizada por Notario Público,
John Haig Ekserdjian

[Sello Lacrado de Notario Público]

JOHN HAIG EKSERDJIAN

Notario Público de Wilmslow, Cheshire, Inglaterra




MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA

APOSTILLA

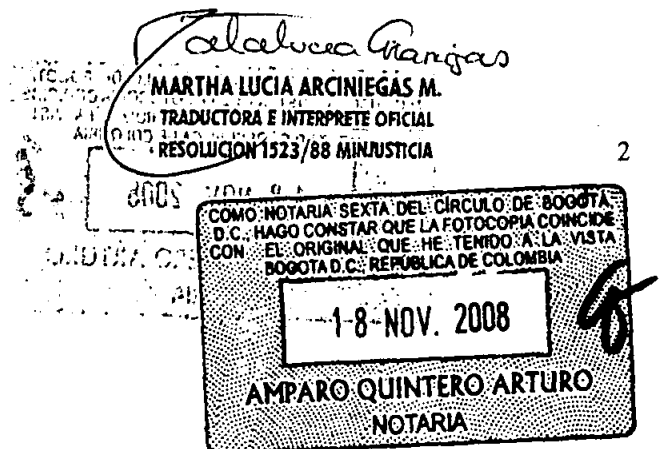
(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
Este documento público
2. ha sido firmado por **John Haig Erkserdjian**
3. actuando como **Notario Público**
4. y lleva el sello/estampilla **del Mencionado Notario Público**

Certificado

5. en Londres
6. el 2 de agosto del 2004
7. Por el Secretario Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth
8. No. **G479981**
9. Timbre/Sello
Aparece el Sello de la Oficina
de Asuntos Exteriores y del Commonwealth
10. Firma
E.M. Fitzgerald

Según mi leal saber y entender, ésta en una traducción fiel y completa de su original en inglés, de la cual se deja copia para futuras referencias.



BOGOTÁ D.C.

12-06

REGISTRACIONES
BOGOTÁ D.C.

250168
Martín Araníez
COTAFORMA S.A.S. EN EL
BOGOTÁ D.C. REPÚBLICA DE COLOMBIA
CANTONERAS INDICADAS

COMO NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ
D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTÁ D.C. REPÚBLICA DE COLOMBIA

1-8-NOV. 2008

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

COPIA CERTIFICADA

Los Enajo firmados, AstraZeneca AB, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suecia,

con domicilio en

SE-15185 Sodertalje, Suecia,

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes y los registros, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y adicionalmente quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir, conciliar y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado el 22 de Julio de 2004 en Macclesfield, Inglaterra

The undersigned, AstraZeneca AB, a corporation organized and existing under the laws of Sweden,

domiciled at

SE-15185 Sodertalje
Sweden

hereby appoint, ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

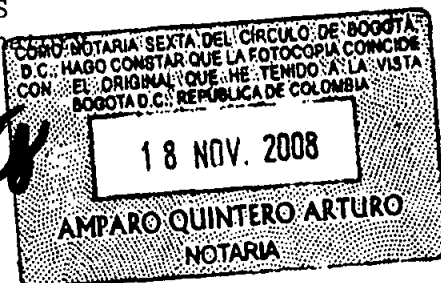
Doctors ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications and registrations, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and additionally we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to conciliate, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 22nd day of July 2004 at Macclesfield, England

SIMON RICHARD REEVES

Duly Authorised Signatory



CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

{ss

{ss

Hoy 26 de Julio de 2004, compareció
Simon Richard Reeves, a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
él es firmante autorizado

de, **AstraZeneca AB**,
la compañía nombrada en el documento que
antecede, una sociedad debidamente organizada y
existente conforme a las leyes de Suecia
, domiciliada en la
ciudad de Vastra Malarehamnen 9, SE-151
85 Sodertalje, Suecia,
legalmente constituida para un período de duración
que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social
conforme a las leyes de Suecia

que el declarante está autorizado por dicha
Compañía para conferir este poder; que el sello
estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en
representación de la expresada Compañía, es el
sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se
confiere este instrumento está comprendido dentro
del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
incorporación firmados en Stockholm
, con fecha Oct. 31/1913
y certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la anterior declaración juramentada es
prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

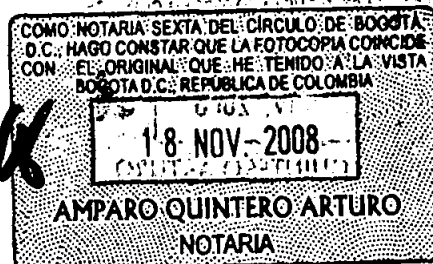
Notary Public (Notario Público).

On this 26th day of July, 2004,
personally Simon Richard Reeves
came
to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that he is the a
duly authorised signatory of, **AstraZeneca AB**,
the company named within, a Corporation organized
and existing under the laws of Sweden
, domiciled at
Vastra-Malarehamnen 9, SE-151 85 Sodertalje,
Sweden
legally constituted for a period of tenure not yet
expired, which exercises its corporate purposes
according to the laws of Sweden

that the deponent is authorized by said Company to
confer this power of attorney; that the seal affixed
hereunto by the deponent in the name and on behalf
of said Corporation is the corporate seal thereof; and
that the purpose for which this instrument is granted
is included within the corporate purposes of the
Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles
of Incorporation of said Corporation executed at
STOCKHOLM
under date of 31 October 1913
and hereby certifies that under the laws of said State
the foregoing acknowledgment is sufficient proof that
the facts therein contained are true, which he attests.

J. H. Hsiao
Notary Public
Wilkesbarre
Pennsylvania
England



APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by **John Haig Ekserdjian**
a été signé par

3. Acting in the capacity of **Notary Public**
agissant en qualité de

4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté

5. at London/à Londres

6. the/le **02 August 2004**

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **G479981**

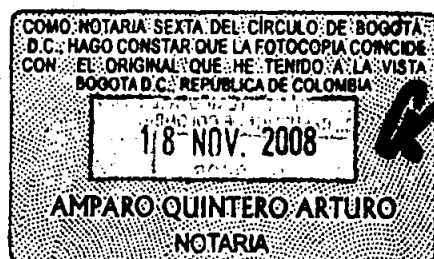
9. Stamp:
timbre:

10. Signature: **E. M. Fitzgerald**

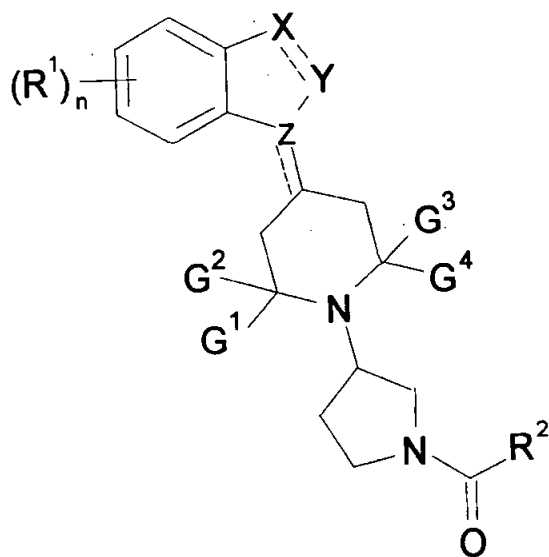


For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.



Refusé d'avis 'Exempté'



IA

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO. S.A.

ABOGADOS

CALLE 72 No. 5-83 5o. PISO

APARTADO AEREO 12304

PBX. 326 4270 - 606 9700

TELEFAX: 606 9701 - 606 9702 - 606 9703 - 606 9704

BOGOTA, D.C. - COLOMBIA

ASTRAZENECA AB

SOLICITUD DE PATENTE PCT

SOLICITUD INTERNACIONAL No. PCT/SE2007/000556

ARTE FINAL (1)



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

SUPERINTENDENCIA

PATENTE DE INVENCION ____ **PCT** X **MODELO DE UTILIDAD** ____ **DISEÑO INDUSTRIAL** ____

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 25/11/08

(51) Clasificación Internacional : C07D 401/14

(71) Solicitante(s) ASTRAZENECA AB

(72) Inventor(es) CHENG, Yun-Xing; JIN, Shujuan; POURASHRAF, Mehrnaz y TOMASZEWSKI, Miroslaw.

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad

(31) **No. Prioridad**

(32)

Fecha

(33) **País**

60/812,208

09/06/06

US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 09/01/09

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha de presentación de la solicitud: 08/06/07

No. de solicitud **PCT/SE2007/000556**

(87) Publicación internacional

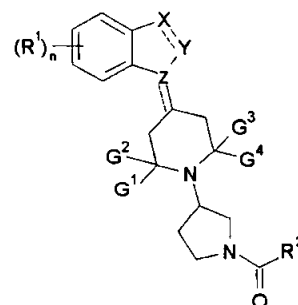
Fecha: 13/12/07

N° publicación: **WO 2007/142585 A1**

(54) Título: " AGONISTAS DEL RECEPTOR MUSCARÍNICO QUE SON EFECTIVOS EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR, LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER Y LA ESQUIZOFRENIA"

110

1) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 25/11/08
 1) Clasificación Internacional : C07D 401/14
 1) Solicitante(s) ASTRAZENECA AB
 2) Inventor(es): CHENG, Yun-Xing; JIN, Shujuan; POURASHRAF, Mehrnaz y OMASZEWSKI, Mirosław.
 4) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE
 0) Prioridad (31) No. Prioridad (32) Fecha (33) País
 60/812,208 09-06-06 US
 5) Fecha limite inicio fase nacional: 09/01/09
 6) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT
 Fecha de presentación de la solicitud: 08/06/07
 No. de solicitud PCT/SE2007/000556
 (87) Publicación internacional:
 Fecha: 13/12/07
 No. Publicación : WO 2007/142585 A1



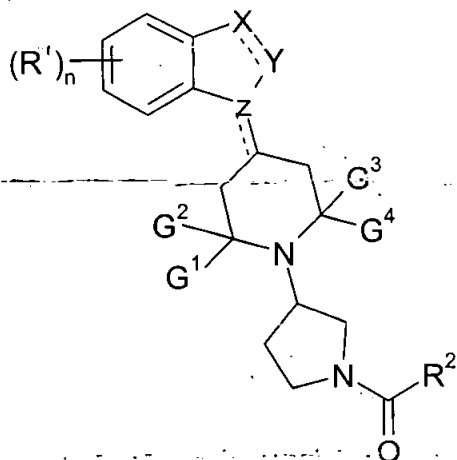
IA

4) Título: "AGONISTAS DEL RECEPTOR MUSCARÍNICO QUE SON EFECTIVOS EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR, LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER Y LA ESQUIZOFRENIA"

7) Resumen:

divindicación número 1:

Un compuesto de la fórmula IA, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, diastereómero, enantiómero o una mezcla de los mismos:



IA

donde

R¹ es independientemente seleccionado de hidrógeno, halógeno, C₁₋₆alquil, C₂₋₆alquenil, -CN, -C(=O)OR, -C(=O)-NR₂, hidroxil, C₁₋₆alcoxi, trifluorometil, FCH₂-, F₂CH-, CHF₂O-, CF₃O-, C₆₋₁₀aril, y C₂₋₉heteroaril;

R² es seleccionado de hidrógeno, C₁₋₆alquil, C₂₋₆alquenil, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alquilamino, di-C₆alquilamino, C₆₋₁₀aril, C₆₋₁₀ariloxi, C₂₋₉heteroaril, C₂₋₉heteroariloxi, C₃₋₅heterocicloalquiloxi, C₃₋₉heterocicloalquil, C₆₋₁₀aril-C₁₋₃alcoxi, C₆₋₁₀aril-C₁₋₃alquil, C₂₋₉heteroaril-C₁₋₃alcoxi, C₂₋₉heteroaril-C₁₋₃alquil, C₃₋₆heterocicloalquil-C₁₋₃alcoxi, C₃₋₆heterocicloalquil-C₁₋₃alquil, C₃₋₉cicloalquil, C₃₋₆cicloalquiloxi, y C₆cicloalquil-C₁₋₃alquil, C₃₋₆cicloalquil-C₁₋₃alcoxi, donde dichos C₁₋₆alquil, C₂₋₆alquenil, C₁₋₆alcoxi, C₆alquilamino, di-C₆alquilamino, C₆₋₁₀aril, C₆₋₁₀ariloxi, C₂₋₉heteroaril, C₂₋₉heteroariloxi, C₃₋₅heterocicloalquiloxi, C₃₋₉heterocicloalquil, C₆₋₁₀aril-C₁₋₃alcoxi, C₆₋₁₀aril-C₁₋₃alquil, C₂₋₉heteroaril-C₁₋₃alcoxi, C₂₋₉heteroaril-C₁₋₃alquil, C₃₋₆heterocicloalquil-C₁₋₃alcoxi, C₃₋₆heterocicloalquil-C₁₋₃alquil, C₃₋₉cicloalquil, C₃₋₆cicloalquiloxi, y C₆cicloalquil-C₁₋₃alquil, C₃₋₆cicloalquil-C₁₋₃alcoxi son opcionalmente sustituidos con uno o más grupo seleccionados de -CN, -SR, -OR, -O(CH₂)_p-OR, R, -C(=O)-R, -CO₂R, -SO₂R, -SO₂NR₂, halógeno, -NO₂, NR₂, -(CH₂)_pNR₂, y -C(=O)-NR₂;

G¹, G², G³ y G⁴ son independientemente seleccionados de H y metil; o dos de G¹, G², G³ y G⁴ son enlazados para formar un C₁₋₄alquileno, y los otros dos son independientemente seleccionados de H y metil; n es 1, 2, 3 ó 4;

cada R es independientemente hidrógeno, C₁₋₆alquil, C₂₋₆alquenil o C₁₋₆alquil halogenado; y

X, Y y Z son independientemente seleccionados de C(=O), NH, N-CH₃, N, C, CH₂, y CH, donde al menos uno de X, Y y Z es seleccionado de NH, N-CH₃ y N; donde como máximo uno de X, Y y Z es C(=O); donde Z no es C(=O).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE2007/000556

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC: see extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C07C, A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

SE,DK,FI,NO classes as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO INTERNAL, WPI DATA, PAJ, CHEM ABS DATA

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 20050256310 A1 (HULIN ET AL), 17 November 2005 (17.11.2005), claim 12, Example 51 --	1,4-9,27-28, 31,35,42-43
X	WO 03105781 A2 (MERCK & CO.,INC. ET AL), 24 December 2003 (24.12.2003), Examples 1-16,33, abstract --	1-9,11-15, 26-31,35, 42-43
X	WO 2004069828 A1 (MITSUBISHI PHARMA CORPORATION), 19 August 2004 (19.08.2004), page 99 - page 103; page 108 - page 115; page 12, abstract --	1-9,27,30, 35,42-43

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.
 ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 October 2007

Date of mailing of the international search report

22-10-2007

Name and mailing address of the ISA/

Swedish Patent Office

Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM

Facsimile No. +46 8 666 02 86

Authorized officer

Helena Melander/ABW

Telephone No. +46 8 782 25 00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE2007/000556

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 1221443 A1 (BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 10 July 2002 (10.07.2002), claims 15,16, Examples 4,38, paragraph [0266] --	1-9,11-15, 26-28,30-31, 35,42-43
X	WO 9932481 A1 (ALCON LABORATORIES, INC.), 1 July 1999 (01.07.1999), page 4, line 23 - line 30, Examples 4,6,7 --	1-9,11-15, 21-29,31,35, 42-43
A	WO 2005117883 A1 (VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED), 15 December 2005 (15.12.2005), claim 42, Compound 29, abstract --	1-43
A	WO 9613262 A1 (MERCK & CO., INC.), 9 May 1996 (09.05.1996), claims 3-9, abstract --	1-43
A	US 5756508 A (THOMPSON ET AL), 26 May 1998 (26.05.1998), Example 18, abstract --	1-43
A	EP 1386920 A1 (BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 4 February 2004 (04.02.2004), claims 13-14, paragraphs [0102]-[0104],[0107]-[0108] --	1-43
A	WO 2004089942 A2 (ACADIA PHARMACEUTICALS INC.), 21 October 2004 (21.10.2004), claims 1,16,20-24, abstract --	1-43
X	STN International, File Registry; Registry Copyright 2007 ACS on STN RN 885274-87-3 -----	39

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2007/000556**Box No. II** Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 32-34, 37-38
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 32-34 and 37-38 relate to a method of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy, as well as
.../...
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

The following separate inventions were identified:

- 1: Claims 1-38 and 42-43 directed to compounds of formula IA, their use and the process of preparing them.
 - 2: Claims 39-41 directed to intermediate compounds and the process of preparing them.
1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
 2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
 3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
 4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2007/000556

Box II.1

diagnostic methods /Rule 39.1(iv). Nevertheless, a search has been executed for these claims. The search has been based on the alleged effects of the compounds.

International patent classification (IPC)

C07D 401/14 (2006.01)
A61K 31/439 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 471/08 (2006.01)

Download your patent documents at www.prv.se

The cited patent documents can be downloaded at www.prv.se by following the links:

- In English/Searches and advisory services/Cited documents (service in English) or
- e-tjänster/anförda dokument(service in Swedish).

Use the application number as username.

The password is FFLPGGARBO.

Paper copies can be ordered at a cost of 50 SEK per copy from PRV InterPat (telephone number 08-782 28 85).

Cited literature, if any, will be enclosed in paper form.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

01/09/2007

International application No.

PCT/SE2007/000556

US	20050256310	A1	17/11/2005	US	20060079498	A	13/04/2006
				US	20070099897	A	03/05/2007
				US	20070161664	A	12/07/2007
				AP	200603770	D	00/00/0000
				AR	049894	A	13/09/2006
				AU	2005247684	A	08/12/2005
				CA	2566108	A	08/12/2005
				CN	1968949	A	23/05/2007
				EP	1753748	A	21/02/2007
				KR	20070009699	A	18/01/2007
				NL	1029015	A,C	15/11/2005
				NO	20064400	A	25/10/2006
				WO	2005116014	A	08/12/2005
WO	03105781	A2	24/12/2003	AU	2003245565	A	31/12/2003
				CA	2488845	A	24/12/2003
				EP	1515722	A	23/03/2005
				JP	2005532361	T	27/10/2005
				US	20050176765	A	11/08/2005
WO	2004069828	A1	19/08/2004	NONE			
EP	1221443	A1	10/07/2002	AT	275141	T	15/09/2004
				AU	766233	B	09/10/2003
				AU	7686500	A	23/04/2001
				CA	2387535	A	19/04/2001
				DE	60013464	D,T	15/09/2005
				US	6699880	B	02/03/2004
				ES	2223588	T	01/03/2005
				WO	0127104	A	19/04/2001
WO	9932481	A1	01/07/1999	AU	2307999	A	12/07/1999
WO	2005117883	A1	15/12/2005	AU	2005249494	A	15/12/2005
				CA	2568524	A	15/12/2005
				EP	1753429	A	21/02/2007
				US	20060019962	A	26/01/2006
WO	9613262	A1	09/05/1996	AU	701127	B	21/01/1999
				AU	3967495	A	23/05/1996
				CA	2200468	A	09/05/1996
				EP	0786997	A	06/08/1997
				JP	2002515008	T	21/05/2002
				US	5574044	A	12/11/1996
				US	5691323	A	25/11/1997
US	5756508	A	26/05/1998	AU	7528696	A	22/05/1997
				WO	9716192	A	09/05/1997
EP	1386920	A1	04/02/2004	CA	2444595	A	31/10/2002
				US	7164024	B	16/01/2007
				US	20040147506	A	29/07/2004
				WO	02085890	A	31/10/2002

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

01/09/2007

International application No.

PCT/SE2007/000556

WO	2004089942	A2	21/10/2004	US	6951849	B	04/10/2005
				US	7087593	B	08/08/2006
				US	7273857	B	25/09/2007
				US	20030100545	A	29/05/2003
				US	20040067931	A	08/04/2004
				US	20060025402	A	02/02/2006
				US	20060199799	A	07/09/2006
				US	20060205785	A	14/09/2006
				US	20060258707	A	16/11/2006
				BR	0213611	A	20/12/2005
				CA	2457647	A	10/04/2003
				CN	1561212	A	05/01/2005
				EP	1432420	A	30/06/2004
				JP	2005510473	T	21/04/2005
				KR	20060130271	A	18/12/2006
				MX	PA04003103	A	27/07/2004
				NO	20041317	A	29/06/2004
				NZ	531550	A	22/12/2006
				RU	2288919	C	10/12/2006
				RU	2004113451	A	10/09/2005
				WO	03028650	A	10/04/2003
				ZA	200402609	A	09/05/2005

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
13 December 2007 (13.12.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/142585 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 401/14 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)
 A61K 31/439 (2006.01) C07D 401/04 (2006.01)
 A61K 31/454 (2006.01) C07D 405/14 (2006.01)
 A61P 25/04 (2006.01) C07D 471/08 (2006.01)
 A61P 25/18 (2006.01)

(74) Agent: ASTRAZENECA AB; Global Intellectual Property, S-151 85 Södertälje (SE).

(21) International Application Number:

PCT/SE2007/000556

(22) International Filing Date: 8 June 2007 (08.06.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/812,208 9 June 2006 (09.06.2006) US

(71) Applicant (for all designated States except US): ASTRAZENECA AB [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): CHENG, Yun-Xing [CA/CA]; AstraZeneca R & D Montreal, 7171 Frederick-Banting, St. Laurent, Montreal, Québec H4S 1Z9 (CA). JIN, Shujuan [CA/CA]; AstraZeneca R & D Montreal, 7171 Frederick-Banting, St. Laurent, Montreal, Québec H4S 1Z9 (CA). POURASHRAF, Mehrnaz [CA/CA]; AstraZeneca R & D Montreal, 7171 Frederick-Banting, St. Laurent, Montreal, Québec H4S 1Z9 (CA). TOMASZEWSKI, Mirosław [CA/CA]; AstraZeneca R & D Montreal, 7171 Frederick-Banting, St. Laurent, Montreal, Québec H4S 1Z9 (CA).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

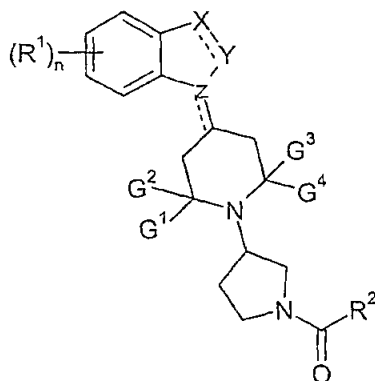
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: MUSCARINIC RECEPTOR AGONISTS THAT ARE EFFECTIVE IN THE TREATMENT OF PAIN, ALZHEIMER'S DISEASE AND SCHIZOPHRENIA



(IA)

(57) Abstract: Compounds of formula IA, or pharmaceutically acceptable salts thereof: IA wherein G¹, G², G³, G⁴, R¹, R², X, Y, Z and n are as defined in the specification as well as salts and pharmaceutical compositions including the compounds are prepared. They are useful in therapy, in particular in the management of pain.

WO 2007/142585 A1

**AGONISTAS DEL RECEPTOR MUSCARÍNICO QUE SON EFECTIVOS EN EL
TRATAMIENTO DEL DOLOR, LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER Y LA
ESQUIZOFRENIA**

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Se preparan compuestos de Formula IA, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos: IA en donde G^1 , G^2 , G^3 , G^4 , R^1 , R^2 , X, Y, Z y n son como se definieron en la descripción, así como sales y composiciones farmacéuticas que incluyen los compuestos. Son útiles en terapia, en particular en el manejo del dolor.

**AGONISTAS DEL RECEPTOR MUSCARÍNICO QUE SON EFECTIVOS EN EL
TRATAMIENTO DEL DOLOR, LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER Y LA
ESQUIZOFRENIA**

5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

1. Campo de la invención

La presente invención se relaciona con los agonistas de los receptores muscarínicos. La presente invención también proporciona composiciones que comprenden tales agonistas y métodos para tratar las enfermedades mediadas por el receptor muscarínico. Particularmente, la presente invención se relaciona con compuestos que pueden ser efectivos en el tratamiento del dolor, la enfermedad de Alzheimer y/o la esquizofrenia.

2. Discusión de la Tecnología Relevante

El neurotransmisor de acetilcolina se une a dos tipos de receptores colinérgicos: la familia ionotrópica de los receptores nicotínicos y la familia metabotrópica de los receptores muscarínicos. Los receptores muscarínicos pertenecen a la gran superfamilia de receptores acoplados a la proteína G de unión a la membrana plasmática (GPCR) y muestran un grado extraordinariamente alto de homología a través del subtipo de receptor y especies. Estos receptores muscarínicos M1–M5 son predominantemente expresados dentro del sistema nervioso parasimpático que ejerce un control excitatorio e inhibitorio sobre los tejidos centrales y periféricos y participa en un número de funciones fisiológicas, incluyendo ritmo cardíaco, reacción de alerta, cognición, procesamiento sensorial y control motor.

Los agonistas muscarínicos tales como la muscarina y la pilocarpina, y los antagonistas tal como la atropina son conocidos desde hace más de una centuria, pero poco progreso se ha hecho en el descubrimiento de compuestos selectivos para el subtipo de receptor, de ahí que se hace difícil asignar funciones específicas a los receptores individuales. Ver, por ejemplo, DeLapp, N. y otros, "Therapeutic Opportunities for Muscarinic Receptors in the Central Nervous System," J. Med. Chem., 43(23), pp. 4333–4353 (2000); Hulme, E. C. y otros, "Muscarinic Receptor Subtypes," Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol., 30, pp. 633–673 (1990); Caulfield, M. P. y otros, "Muscarinic Receptors—Characterization, Coupling, and Function," Pharmacol. Ther., 58, pp. 319–379 (1993); Caulfield, M. P. y otros, International Union of

Pharmacology. XVII. Classification of Muscarinic Acetylcholine Receptors,"
Pharmacol. Rev., 50, pp. 279–290 (1998).

La familia muscarínica de receptores es el blanco de un gran número de
agentes farmacológicos usados para varias enfermedades, incluyendo los
5 principales fármacos indicados para COPD, asma, incontinencia urinaria, glaucoma,
esquizofrenia, Alzheimer (inhibidores AchE) y dolor.

Por ejemplo, los agonistas del receptor muscarínico de acción directa han
demostrado ser antinociceptivos en una variedad de modelos animales de dolor
agudo (Bartolini A., Ghelardini C., Fantetti L., Malcangio M., Malmberg–Aiello P.,
10 Giotti A. Role of muscarinic receptor subtypes in central antinociception. Br. J.
Pharmacol. 105:77–82, 1992.; Capone F., Aloisi A. M., Carli G., Sacerdote P.,
Pavone F. Oxotremorine–induced modifications of the behavioral and
neuroendocrine responses to formalin pain in male rats. Brain Res. 830:292–300,
1999).

15 Pocos estudios han examinado el papel de la activación del receptor
muscarínico en estados de dolor crónicos o neuropáticos. En estos estudios, se
demostró que la elevación directa e indirecta del tono colinérgico mejora la alodinia
táctil después de la administración intratecal en un modelo de ligadura espinal de
dolor neuropático en ratas y esos efectos fueron otra vez revertidos por los
20 antagonistas muscarínicos (Hwang J.–H., Hwang K.–S., Leem J.–K., Park P.–H.,
Han S.–M., Lee D.–M. The antiallodynic effects of intrathecal cholinesterase
inhibitors in a rat model of neuropathic pain. Anesthesiology 90:492–494, 1999; Lee
E. J., Sim J. Y., Park J. Y., Hwang J. H., Park P. H., Han S. M. Intrathecal carbachol
and clonidine produce a synergistic antiallodynic effect in rats with a nerve ligation
25 injury. Can J Anaesth 49:178–84, 2002.). Así, se ha demostrado que la activación
directa o indirecta de los receptores muscarínicos provoca una actividad analgésica
aguda y mejora el dolor neuropático. Los agonistas muscarínicos y ACHE–Is no son
ampliamente usados clínicamente debido a su tendencia a inducir una plétora de
eventos adversos cuando se administran a humanos. Los efectos secundarios
30 indeseables incluyen salivación excesiva y transpiración, movilidad gastrointestinal
aumentada y bradicardia entre otros eventos adversos. Estos efectos secundarios
están asociados con la expresión ubicua de la familia muscarínica de receptores a
través del cuerpo.

35

DESCRIPCIÓN DE LAS REALIZACIONES

Hasta hoy, cinco subtipos de receptores muscarínicos (M1–M5) han sido clonados y secuenciados a partir de una variedad de especies, con distribuciones diferenciales en el cuerpo.

- 5 Por lo tanto fue deseable proporcionar moléculas que permitieran la modulación selectiva, por ejemplo, de receptores muscarínicos que controlan la función nerviosa central sin activar los receptores muscarínicos que controlan las funciones cardíaca, gastrointestinal o glandular.

- 10 Existe también una necesidad de métodos para el tratamiento de enfermedades mediadas por el receptor muscarínico.

Existe también una necesidad de moduladores de receptores muscarínicos que sean selectivos para los subtipos M1–M5.

El término "grupo C_{m-n} " o " C_{m-n} " se refiere a cualquier grupo que tiene m a n átomos de carbono.

- 15 El término "alquil" se refiere a un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada monovalente saturado que comprende de 1 a alrededor de 12 átomos de carbono. Ejemplos ilustrativos de alquiles incluyen, pero no están limitados a, grupos C_{1-6} alquil, como metil, etil, propil, isopropil, 2-metil-1-propil, 2-metil-2-propil, 2-metil-1-butil, 3-metil-1-butil, 2-metil-3-butil, 2,2-dimetil-1-propil, 2-metil-1-pentil, 3-metil-1-pentil, 4-metil-1-pentil, 2-metil-2-pentil, 3-metil-2-pentil, 4-metil-2-pentil, 2,2-dimetil-1-butil, 3,3-dimetil-1-butil, 2-etil-1-butil, butil, isobutil, t-butil, pentil, isopentil, neopentil y hexil, y grupos alquil más largos, como heptil y octil. Un alquil puede ser no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes adecuados.

- 25 El término "alquenil" se refiere a un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada monovalente que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono y que comprende al menos de 2 hasta alrededor de 12 átomos de carbono. El doble enlace de un alquenil puede ser no conjugado o conjugado con otro grupo no saturado. Grupos alquenos adecuados incluyen, pero no están limitados a, grupos C_{2-6} alquenil, como vinil, alil, butenil, pentenil, hexenil, butadienil, pentadienil, hexadienil, 2-etilhexenil, 2-propil-2-butenil, 4-(2-metil-3-butenil)-pentenil. Un alquenil puede ser no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes adecuados.

- 35 El término "cicloalquil" se refiere a un radical hidrocarburo que contiene un anillo monovalente saturado que comprende al menos de 3 hasta alrededor de 12 átomos de carbono. Ejemplos de cicloalquiles incluyen, pero no están limitados a,

grupos C₃₋₇cicloalquil, como ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil y cicloheptil, y terpenos cíclicos y bicíclicos saturados. Un cicloalquil puede ser no sustituido o sustituido por uno o dos sustituyentes adecuados. Preferiblemente, el cicloalquil es un anillo monocíclico o un anillo bicíclico.

5 El término "cicloalquénil" se refiere a un radical hidrocarburo que contiene un anillo monovalente que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono y que comprende al menos de 3 hasta alrededor de 12 átomos de carbono.

El término "aril" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente que tiene uno o más anillos de carbono poliinsaturados que tienen carácter aromático, (*por ejemplo*, $4n + 2$ electrones deslocalizados) y que comprende de 5 hasta alrededor de 14 átomos de carbono.

El término "heterociclo" se refiere a una estructura o molécula que contiene un anillo que tiene uno o más heteroátomos multivalentes, independientemente seleccionados de N, O, P y S, como parte de la estructura del anillo e incluyendo al menos de 3 y hasta alrededor de 20 átomos en el(los) anillo(s). El heterociclo puede ser saturado o no saturado, conteniendo uno o más doble enlaces, y el heterociclo puede contener más de un anillo. Cuando un heterociclo contiene más de un anillo, los anillos pueden ser fusionados o no fusionados. Anillos fusionados generalmente se refiere a al menos dos anillos que comparten dos átomos entre ellos. El heterociclo puede tener carácter aromático o puede no tener carácter aromático.

El término "heteroaromático" se refiere a una estructura o molécula que contiene un anillo que tiene uno o más heteroátomos multivalentes, independientemente seleccionados de N, O, P y S, como parte de la estructura del anillo y que incluye al menos de 3 y hasta alrededor de 20 átomos en el (los) anillo(s), donde la estructura o molécula que contiene el anillo tiene un carácter aromático (*por ejemplo*, $4n + 2$ electrones deslocalizados).

El término "grupo heterocíclico," "fracción heterocíclica," "heterocíclico" o "heterociclo" se refiere a un radical derivado de un heterociclo eliminando uno o más hidrógenos de ahí.

30 El término "heterociclil" se refiere a un radical monovalente derivado de un heterociclo eliminando uno o más hidrógenos de ahí.

El término "heterociclileno" se refiere a un radical divalente derivado de un heterociclo eliminando dos hidrógenos de ahí, el cual sirve para enlazar dos estructuras juntas.

35 El término "heteroaril" se refiere a un heterociclil que tiene carácter aromático.

El término "heterocicloalquil" se refiere a un anillo monocíclico o policíclico que comprende átomos de carbono e hidrógeno y al menos un heteroátomo, preferiblemente, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, y que no tiene insaturación. Ejemplos de grupos heterocicloalquilo incluyen pirrolidinil, pirrolidino, piperidinil, piperidino, piperazinil, piperazino, morfolinil, morfolino, tiomorfolinil, tiomorfolino y piranil. Un grupo heterocicloalquil puede ser no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes adecuados. Preferiblemente, el grupo heterocicloalquil es un anillo monocíclico o bicíclico, más preferiblemente, un anillo monocíclico, donde el anillo comprende de 3 a 6 átomos de carbono y de 1 a 3 heteroátomos, referido aquí como C_{3-6} heterocicloalquil.

El término "heteroarileno" se refiere a un heterociclileno que tiene carácter aromático.

El término "heterocicloalquilenno" se refiere a un heterociclileno que no tiene carácter aromático.

El término "de seis miembros" se refiere a un grupo que tiene un anillo que contiene seis átomos en el anillo.

El término "de cinco miembros" se refiere a un grupo que tiene un anillo que contiene cinco átomos en el anillo.

Un heteroaril con un anillo de cinco miembros es un heteroaril con un anillo que tiene cinco átomos en el anillo, donde 1, 2 ó 3 átomos del anillo son independientemente seleccionados de N, O y S.

Heteroarilos con anillo de cinco miembros ejemplares son tienil, furil, pirrolil, imidazolil, tiazolil, oxazolil, pirazolil, isotiazolil, isoxazolil, 1,2,3-triazolil, tetrazolil, 1,2,3-tiadiazolil, 1,2,3-oxadiazolil, 1,2,4-triazolil, 1,2,4-tiadiazolil, 1,2,4-oxadiazolil, 1,3,4-triazolil, 1,3,4-tiadiazolil y 1,3,4-oxadiazolil.

Un heteroaril con anillo de seis miembros es un heteroaril con un anillo que tiene seis átomos en el anillo donde 1, 2 ó 3 átomos del anillo son independientemente seleccionados de N, O y S.

Heteroarilos con anillo de seis miembros ejemplares son piridil, pirazinil, pirimidinil, triazinil y piridazinil.

El heterociclo incluye, por ejemplo, heterociclos monocíclicos como: aziridina, oxirano, tiirano, azetidina, oxetano, tietano, pirrolidina, pirrolina, imidazolidina, pirazolidina, pirazolina, dioxolano, sulfolano 2,3-dihidrofurano, 2,5-dihidrofurano tetrahidrofurano, tiofano, piperidina, 1,2,3,6-tetrahidro-piridina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, pirano, tiopirano, 2,3-dihidropirano, tetrahidropirano, 1,4-dihidropiridina, 1,4-dioxano, 1,3-dioxano, dioxano,

homopiperidina, 2,3,4,7-tetrahidro-1*H*-azepina homopiperazina, 1,3-dioxepano, 4,7-dihidro-1,3-dioxepin y óxido de hexametileno.

Además, el heterociclo incluye heterociclos aromáticos, por ejemplo, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, tiofeno, furano, furazano, pirrol, imidazol, tiazol, oxazol, pirazol, isotiazol, isoxazol, 1,2,3-triazol, tetrazol, 1,2,3-tiadiazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,4-triazol, 1,2,4-tiadiazol, 1,2,4-oxadiazol, 1,3,4-triazol, 1,3,4-tiadiazol y 1,3,4-oxadiazol.

Adicionalmente, el heterociclo abarca los heterociclos policíclicos, por ejemplo, indol, indolina, isoindolina, quinolina, tetrahidroquinolina, isoquinolina, tetrahidroisoquinolina, 1,4-benzodioxan, cumarina, dihidrocumarina, benzofurano, 2,3-dihidrobenzofurano, isobenzofurano, cromeno, croman, isocroman, xanteno, fenoxatiin, tiantreno, indolizina, isoindol, indazol, purina, ftalazina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinnolina, pteridina, fenantridina, perimidina, fenantrolina, fenazina, fenotiazina, fenoxazina, 1,2-bencisoxazol, benzotiofeno, benzoxazol, benzotiazol, benzimidazd, benztriazol, tioxantina, carbazol, carbolina, acridina, pirolizidina y quinolizidina.

Además de los heterociclos policíclicos descritos anteriormente, el heterociclo incluye heterociclos policíclicos donde la fusión del anillo entre dos o más anillos incluye más de un enlace común a ambos anillos y más de dos átomos comunes a ambos anillos. Ejemplos de tales heterociclos puenteados incluyen quinuclidina, diazabicyclo[2.2.1]heptano y 7-oxabicyclo[2.2.1]heptano.

El heterociclil incluye, por ejemplo, heterociclilos monocíclicos, como: aziridinil, oxiranil, tiiranil, azetidil, oxetanil, tietanil, pirrolidinil, pirrolinil, imidazolidinil, pirazolidinil, pirazolinil, dioxolanil, sulfolanil, 2,3-dihidrofuranil, 2,5-dihidrofuranil, tetrahidrofuranil, tiofanil, piperidinil, 1,2,3,6-tetrahidropiridinil, piperazinil, morfolinil, tiomorfolinil, piranil, tiopiranil, 2,3-dihidropiranil, tetrahidropiranil, 1,4-dihidropiridinil, 1,4-dioxanil, 1,3-dioxanil, dioxanil, homopiperidinil, 2,3,4,7-tetrahidro-1*H*-azepinil, homopiperazinil, 1,3-dioxepanil, 4,7-dihidro-1,3-dioxepinil y hexametileno oxidil.

Además, el heterociclil incluye heterociclilos aromáticos o heteroaril, por ejemplo, piridinil, pirazinil, pirimidinil, piridazinil, tienil, furil, furazanil, pirrolil, imidazolil, tiazolil, oxazolil, pirazolil, isotiazolil, isoxazolil, 1,2,3-triazolil, tetrazolil, 1,2,3-tiadiazolil, 1,2,3-oxadiazolil, 1,2,4-triazolil, 1,2,4-tiadiazolil, 1,2,4-oxadiazolil, 1,3,4-triazolil, 1,3,4-tiadiazolil y 1,3,4-oxadiazolil.

Adicionalmente, el heterociclil abarca heterociclilos policíclicos (incluyendo ambos aromáticos o no aromáticos), por ejemplo, indolil, indolinil, isoindolinil, quinolinil, tetrahidroquinolinil, isoquinolinil, tetrahidroisoquinolinil, 1,4-benzodioxanil,

cumarinil, dihidrocumarinil, benzofuranil, 2,3-dihidrobenzofuranil, isobenzofuranil, cromenil, cromanil, isocromanil, xantenil, fenoxatiinil, tiantrenil, indolizinil, isoindolil, indazolil, purinil, ftalazinil, naftiridinil, quinoxalinil, quinazolinil, cinnolinil, pteridinil, fenantridinil, perimidinil, fenantrolinil, fenazinil, fenotiazinil, fenoxazinil, 1,2-bencisoxazolil, benzotiofenil, benzoxazolil, benzotiazolil, benzimidazdil, benztriazolil, tioxantinil, carbazolil, carbolinil, acridinil, pirolizidinil y quinolizidinil.

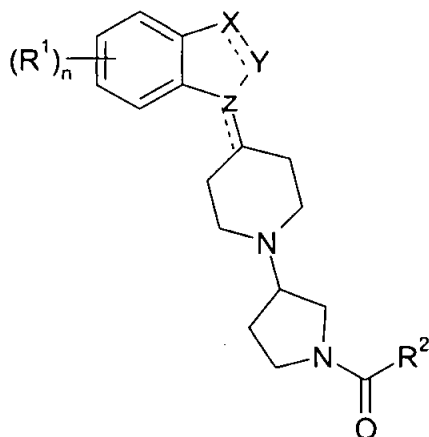
Además de los heterociclos policíclicos descritos anteriormente, el heterociclil incluye heterociclos policíclicos donde la fusión del anillo entre dos o más anillos incluye más de un enlace común a ambos anillos y más de dos átomos comunes a ambos anillos. Ejemplos de tales heterociclos puenteados incluyen quinuclidinil, diazabicyclo[2.2.1]heptil y 7-oxabicyclo[2.2.1]heptil.

El término "alcoxi" se refiere a radicales de la fórmula general $-O-R$, donde R es seleccionado de un radical hidrocarburo. Alcoxi ejemplares incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, t-butoxi, isobutoxi, ciclopropilmetoxi, aliloxi y propargiloxi.

El halógeno incluye fluoro, cloro, bromo y yodo.

"TA" o "ta" significa temperatura ambiente.

En un aspecto, una realización de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, diasterómeros, enantiómeros, o mezclas de los mismos:



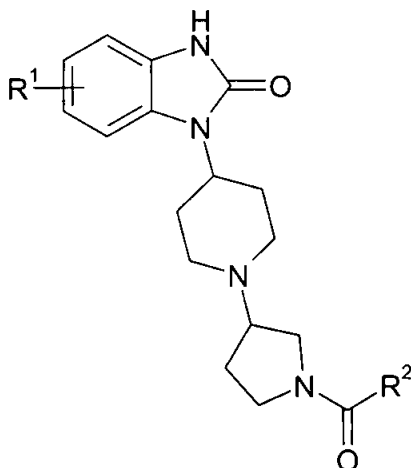
I

donde

R^1 es independientemente seleccionado de hidrógeno, halógeno, C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil, $-CN$, $-C(=O)-OR$, $-C(=O)-NR_2$, hidroxil, C_{1-6} alcoxi, trifluorometil, FCH_2- , F_2CH- , CHF_2O- , C_{6-10} aril, y C_{2-9} heteroaril;

- R^2 es seleccionado de hidrógeno, C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilamino, di- C_{1-6} alquilamino, C_{6-10} aril, C_{6-10} ariloxi, C_{2-9} heteroaril, C_{2-9} heteroariloxi, C_{3-5} heterocicloalquiloxi, C_{3-5} heterocicloalquil, C_{6-10} aril- C_{1-3} alcoxi, C_{6-10} aril- C_{1-3} alquil, C_{2-9} heteroaril- C_{1-3} alcoxi, C_{2-9} heteroaril- C_{1-3} alquil, C_{3-5} heterocicloalquil- C_{1-3} alcoxi, C_{3-5} heterocicloalquil- C_{1-3} alquil, C_{3-6} cicloalquil, C_{3-6} cicloalquiloxi, y C_{3-6} cicloalquil- C_{1-3} alquil, C_{3-6} cicloalquil- C_{1-3} alcoxi, donde dichos C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil, C_{1-6} alquil-carbonil, C_{1-6} alquilaminocarbonil, C_{6-10} aril, C_{2-9} heteroaril, C_{3-5} heterocicloalquil, C_{6-10} aril- C_{1-3} alquil, C_{2-9} heteroaril- C_{1-3} alquil, C_{3-5} heterocicloalquil- C_{1-3} alquil, C_{3-6} cicloalquil, y C_{3-6} cicloalquil- C_{1-3} alquil son
- 10 opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de -CN, -SR, -OR, -O(CH₂)_p-OR, R, -C(=O)-R, -CO₂R, -SO₂R, -SO₂NR₂, halógeno, -NO₂, -NR₂, -(CH₂)_pNR₂, y -C(=O)-NR₂;
- n es 1, 2, 3 ó 4;
- cada R es independientemente hidrógeno, C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil o C_{1-6} alquil
- 15 halogenado; y
- X, Y y Z son independientemente seleccionados de C(=O), NH, N-CH₃, N, C, CH₂, y CH, donde al menos uno de X, Y y Z es seleccionado de NH, N-CH₃ y N; donde como máximo uno de X, Y y Z es C(=O); y donde Z no es C(=O).
- En una realización adicional particular, R^2 es seleccionado de hidrógeno, C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilamino, di- C_{1-6} alquilamino y benciloxi,
- 20 donde dicho C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilamino, di- C_{1-6} alquilamino y benciloxi son opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados de amino, halógeno, hidroxil, C_{1-6} alcoxi y -CN.
- En aún una realización adicional, R^2 es seleccionado de hidrógeno, C_{1-4} alquil, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alquilamino, di- C_{1-4} alquilamino y benciloxi.
- 25 En otra realización, R^1 es seleccionado de hidrógeno, halógeno, metil, etil, -CN, -C(=O)-NH₂, -CO₂CH₃, -CO₂H, hidroxil, metoxi, trifluorometil, FCH₂-, F₂CH-, y CHF₂O-.
- En otra realización, n es 1.
- 30 En otra realización, Z es seleccionado de N, C y CH.
- En una realización adicional, Y es seleccionado de N y C(=O).
- En aún una realización adicional, X es seleccionado de NH y N-CH₃.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula II, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, diastereómero, enantiómero, o una mezcla de los mismos:



5 **II**

donde

R^1 es independientemente seleccionado de hidrógeno, halógeno, C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil, $-CN$, $-C(=O)-OR$, $-C(=O)-NR_2$, hidroxil, C_{1-6} alcoxi, trifluorometil, FCH_2- , F_2CH- , CHF_2O- , C_{6-10} aril, y C_{2-9} heteroaril;

10 R^2 es seleccionado de hidrógeno, C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilamino, di- C_{1-6} alquilamino, C_{6-10} aril, C_{6-10} ariloxi, C_{2-9} heteroaril, C_{2-9} heteroariloxi, C_{3-5} heterocicloalquiloxi, C_{3-5} heterocicloalquil, C_{6-10} aril- C_{1-3} alcoxi, C_{6-10} aril- C_{1-3} alquil, C_{2-9} heteroaril- C_{1-3} alcoxi, C_{2-9} heteroaril- C_{1-3} alquil, C_{3-5} heterocicloalquil- C_{1-3} alcoxi, C_{3-5} heterocicloalquil- C_{1-3} alquil, C_{3-6} cicloalquil, C_{3-6} cicloalquiloxi, y C_{3-6} cicloalquil- C_{1-3} alquil, C_{3-6} cicloalquil- C_{1-3} alcoxi, donde dicho C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil, C_{1-6} alquil-carbonil, C_{1-6} alquilaminocarbonil, C_{6-10} aril, C_{2-9} heteroaril, C_{3-5} heterocicloalquil, C_{6-10} aril- C_{1-3} alquil, C_{2-9} heteroaril- C_{1-3} alquil, C_{3-5} heterocicloalquil- C_{1-3} alquil, C_{3-6} cicloalquil, y C_{3-6} cicloalquil- C_{1-3} alquil son
15 opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de $-CN$, $-SR$, $-OR$, $-O(CH_2)_p-OR$, R , $-C(=O)-R$, $-CO_2R$, $-SO_2R$, $-SO_2NR_2$, halógeno, $-NO_2$, $-NR_2$, $-(CH_2)_pNR_2$, y $-C(=O)-NR_2$;

20 cada R es independientemente hidrógeno, C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil o C_{1-6} alquil halogenado.

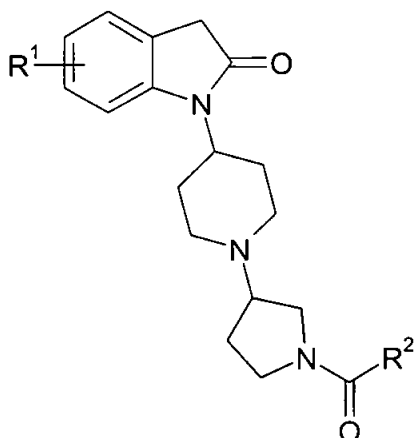
En una realización particular, R^1 de la fórmula II es independientemente seleccionado de hidrógeno, halógeno, C_{1-3} alquil, $-CN$, $-C(=O)-OH$, $-C(=O)-NH_2$, hidroxil, metoxil, etoxil, trifluorometil, FCH_2- , F_2CH- , y CHF_2O- .

En otra realización particular, R^1 de la fórmula II es seleccionado de
5 hidrógeno, halógeno, $-CN$ y C_{1-3} alquil.

En una realización adicional particular, R^2 de la fórmula II es seleccionado de hidrógeno, C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilamino, di- C_{1-6} alquilamino y benciloxi, donde dichos C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilamino, di- C_{1-6} alquilamino y benciloxi son opcionalmente sustituidos por uno o más grupos
10 seleccionados de amino, halógeno, hidroxil, C_{1-6} alcoxi y $-CN$.

En aún una realización adicional, R^2 de la fórmula II es seleccionado de hidrógeno, C_{1-4} alquil, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alquilamino, di- C_{1-4} alquilamino y benciloxi.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula III, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, diastereómero, enantiómero, o una
15 mezcla de los mismos:



III

donde

R^1 es independientemente seleccionado de hidrógeno, halógeno, C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil, $-CN$, $-C(=O)-OR$, $-C(=O)-NR_2$, hidroxil, C_{1-6} alcoxi, trifluorometil, FCH_2- , F_2CH- , CHF_2O- , C_{6-10} aril, y C_{2-9} heteroaril;
20

R^2 es seleccionado de hidrógeno, C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilamino, di- C_{1-6} alquilamino, C_{6-10} aril, C_{6-10} ariloxi, C_{2-9} heteroaril, C_{2-9} heteroariloxi, C_{3-5} heterocicloalquiloxi, C_{3-5} heterocicloalquil, C_{6-10} aril- C_{1-3} alcoxi, C_{6-10} aril- C_{1-3} alquil, C_{2-9} heteroaril- C_{1-3} alcoxi, C_{2-9} heteroaril- C_{1-3} alquil, C_{3-}
25

5 heterocicloalquil-C₁₋₃alcoxi, C₃₋₅heterocicloalquil-C₁₋₃alquil, C₃₋₆cicloalquil, C₃₋₆cicloalquiloxi, y C₃₋₆cicloalquil-C₁₋₃alquil, C₃₋₆cicloalquil-C₁₋₃alcoxi, donde dichos C₁₋₆alquil, C₂₋₆alquenil, C₁₋₆alquil-carbonil, C₁₋₆alquilaminocarbonil, C₆₋₁₀aril, C₂₋₉heteroaril, C₃₋₅heterocicloalquil, C₆₋₁₀aril-C₁₋₃alquil, C₂₋₉heteroaril-C₁₋₃alquil, C₃₋₅heterocicloalquil-C₁₋₃alquil, C₃₋₆cicloalquil, y C₃₋₆cicloalquil-C₁₋₃alquil son
 10 opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de -CN, -SR, -OR, -O(CH₂)_p-OR, R, -C(=O)-R, -CO₂R, -SO₂R, -SO₂NR₂, halógeno, -NO₂, -NR₂, -(CH₂)_pNR₂, y -C(=O)-NR₂;

10 cada R es independientemente hidrógeno, C₁₋₆alquil, C₂₋₆alquenil o C₁₋₆alquil halogenado.

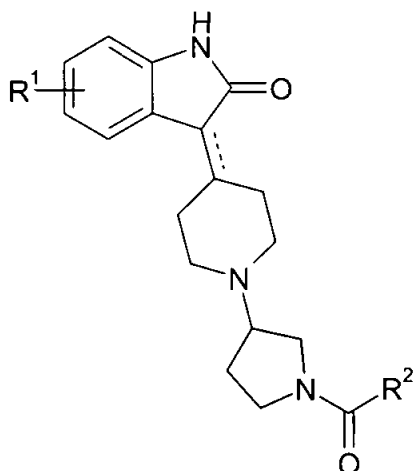
En una realización particular, R¹ de la fórmula III es independientemente seleccionado de hidrógeno, halógeno, C₁₋₃alquil, -CN, -C(=O)-OH, -C(=O)-NH₂, hidroxil, metoxil, etoxil, trifluorometil, FCH₂-, F₂CH-, y CHF₂O-.

15 En otra realización particular, R¹ de la fórmula III es seleccionado de hidrógeno, halógeno, -CN y C₁₋₃alquil.

En una realización adicional particular, R² de la fórmula III es seleccionado de hidrógeno, C₁₋₆alquil, C₂₋₆alquenil, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alquilamino, di-C₁₋₆alquilamino y benciloxil, donde dichos C₁₋₆alquil, C₂₋₆alquenil, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alquilamino, di-C₁₋₆alquilamino y benciloxil son opcionalmente sustituidos por uno o más grupos
 20 seleccionados de amino, halógeno, hidroxil, C₁₋₆alcoxi y -CN.

En aún una realización adicional, R² de la fórmula III es seleccionado de hidrógeno, C₁₋₄alquil, C₁₋₄alcoxi, C₁₋₄alquilamino, di-C₁₋₄alquilamino y benciloxil.

25 En otra realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula IV, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, diastereómero, enantiómero, o una mezcla de los mismos:



IV

donde

R^1 es independientemente seleccionado de hidrógeno, halógeno, C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil, $-CN$, $-C(=O)-OR$, $-C(=O)-NR_2$, hidroxil, C_{1-6} alcoxi, trifluorometil, FCH_2- , F_2CH- , CHF_2O- , C_{6-10} aril, y C_{2-9} heteroaril;

R^2 es seleccionado de hidrógeno, C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilamino, di- C_{1-6} alquilamino, C_{6-10} aril, C_{6-10} ariloxi, C_{2-9} heteroaril, C_{2-9} heteroariloxi, C_{3-5} heterocicloalquiloxi, C_{3-5} heterocicloalquil, C_{6-10} aril- C_{1-3} alcoxi, C_{6-10} aril- C_{1-3} alquil, C_{2-9} heteroaril- C_{1-3} alcoxi, C_{2-9} heteroaril- C_{1-3} alquil, C_{3-5} heterocicloalquil- C_{1-3} alcoxi, C_{3-5} heterocicloalquil- C_{1-3} alquil, C_{3-6} cicloalquil, C_{3-6} cicloalquiloxi, y C_{3-6} cicloalquil- C_{1-3} alquil, C_{3-6} cicloalquil- C_{1-3} alcoxi, donde dichos C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil, C_{1-6} alquil-carbonil, C_{1-6} alquilaminocarbonil, C_{6-10} aril, C_{2-9} heteroaril, C_{3-5} heterocicloalquil, C_{6-10} aril- C_{1-3} alquil, C_{2-9} heteroaril- C_{1-3} alquil, C_{3-5} heterocicloalquil- C_{1-3} alquil, C_{3-6} cicloalquil, y C_{3-6} cicloalquil- C_{1-3} alquil son opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de $-CN$, $-SR$, $-OR$, $-O(CH_2)_p-OR$, R , $-C(=O)-R$, $-CO_2R$, $-SO_2R$, $-SO_2NR_2$, halógeno, $-NO_2$, $-NR_2$, $-(CH_2)_pNR_2$, y $-C(=O)-NR_2$;

cada R es independientemente hidrógeno, C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil o C_{1-6} alquil halogenado.

En una realización particular, R^1 de la fórmula IV es independientemente seleccionado de hidrógeno, halógeno, C_{1-3} alquil, $-CN$, $-C(=O)-OH$, $-C(=O)-NH_2$, hidroxil, metoxil, etoxil, trifluorometil, FCH_2- , F_2CH- , y CHF_2O- .

En otra realización particular, R^1 de la fórmula IV es seleccionado de hidrógeno halógeno, $-CN$ y C_{1-3} alquil.

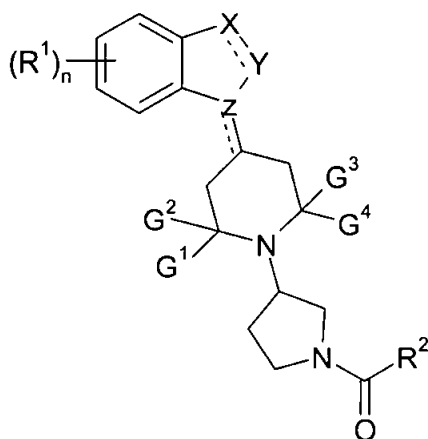
En una realización adicional particular, R^2 de la fórmula IV es seleccionado de hidrógeno, C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilamino, di- C_{1-6} alquilamino y benciloxi, donde dichos C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilamino, di- C_{1-6} alquilamino y benciloxi son opcionalmente sustituidos por uno o más grupos

5 seleccionados de amino, halógeno, hidroxilo, C_{1-6} alcoxi y $-CN$.

En aún una realización adicional, R^2 de la fórmula IV es seleccionado de hidrógeno, C_{1-4} alquil, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alquilamino, di- C_{1-4} alquilamino y benciloxi.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula IA, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, diastereómero, enantiómero, o una

10 mezcla de los mismos:



IA

donde

R^1 es independientemente seleccionado de hidrógeno, halógeno, C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil, $-CN$, $-C(=O)-OR$, $-C(=O)-NR_2$, hidroxilo, C_{1-6} alcoxi, trifluorometil, FCH_2- , F_2CH- , CHF_2O- , CF_3O- , C_{6-10} aril, y C_{2-9} heteroaril;

R^2 es seleccionado de hidrógeno, C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilamino, di- C_{1-6} alquilamino, C_{6-10} aril, C_{6-10} ariloxi, C_{2-9} heteroaril, C_{2-9} heteroariloxi, C_{3-5} heterocicloalquiloxi, C_{3-9} heterocicloalquil, C_{6-10} aril- C_{1-3} alcoxi, C_{6-10} aril- C_{1-3} alquil, C_{2-9} heteroaril- C_{1-3} alcoxi, C_{2-9} heteroaril- C_{1-3} alquil, C_{3-6} heterocicloalquil- C_{1-3} alcoxi, C_{3-6} heterocicloalquil- C_{1-3} alquil, C_{3-9} cicloalquil, C_{3-6} cicloalquiloxi, y C_{3-6} cicloalquil- C_{1-3} alquil, C_{3-6} cicloalquil- C_{1-3} alcoxi, donde dichos C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilamino, di- C_{1-6} alquilamino, C_{6-10} aril, C_{6-10} ariloxi, C_{2-9} heteroaril, C_{2-9} heteroariloxi, C_{3-5} heterocicloalquiloxi, C_{3-9} heterocicloalquil, C_{6-10} aril- C_{1-3} alcoxi, C_{6-10} aril- C_{1-3} alquil, C_{2-9} heteroaril- C_{1-3} alcoxi,

C_{2-9} heteroaril- C_{1-3} alquil, C_{3-6} heterocicloalquil- C_{1-3} alcoxi, C_{3-6} heterocicloalquil- C_{1-3} alquil, C_{3-9} cicloalquil, C_{3-6} cicloalquiloxi, y C_{3-6} cicloalquil- C_{1-3} alquil, C_{3-6} cicloalquil- C_{1-3} alcoxi son opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de -CN, -SR, -OR, -O(CH₂)_p-OR, R, -C(=O)-R, -CO₂R, -SO₂R, -SO₂NR₂, halógeno, -NO₂, -NR₂, -(CH₂)_pNR₂, y -C(=O)-NR₂;

G¹, G², G³ y G⁴ son independientemente seleccionados de H y metil; o dos de G¹, G², G³ y G⁴ son enlazados para formar un C₁₋₄alquileo, y los otros dos son independientemente seleccionados de H y metil;

n es 1, 2, 3 ó 4;

10 cada R es independientemente hidrógeno, C₁₋₆alquil, C₂₋₆alquenil o C₁₋₆alquil halogenado; y

X, Y y Z son independientemente seleccionados de C(=O), NH, N-CH₃, N, C, CH₂, y CH, donde al menos uno de X, Y y Z es seleccionado de NH, N-CH₃ y N; donde como máximo uno de X, Y y Z es C(=O); y donde Z no es C(=O).

15 En una realización particular, R² de la fórmula IA es seleccionado de hidrógeno, C₁₋₆alquil, C₂₋₆alquenil, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alquilamino, di-C₁₋₆alquilamino, C₂₋₉heteroaril, C₃₋₆heterocicloalquil- C_{1-3} alquil y benciloxi, donde dichos C₁₋₆alquil, C₂₋₆alquenil, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alquilamino, di-C₁₋₆alquilamino, C₂₋₉heteroaril, C₃₋₆heterocicloalquil- C_{1-3} alquil y benciloxi son opcionalmente sustituidos por uno o

20 más grupos seleccionados de amino, halógeno, hidroxil, C₁₋₆alcoxi y -CN.

En una realización particular, R² de la fórmula IA es seleccionado de hidrógeno, C₁₋₄alquil, C₁₋₄alcoxi, C₃₋₆heterocicloalquil- C_{1-3} alquil, C₃₋₆cicloalquil, C₃₋₆heterocicloalquil, C₁₋₄alquilamino, di-C₁₋₄alquilamino, C₄₋₆heteroaril y benciloxi.

25 En una realización particular, R¹ de la fórmula IA es seleccionado de hidrógeno, halógeno, metil, etil, -CN, -C(=O)-NH₂, -CO₂CH₃, -CO₂H, hidroxil, metoxi, etoxi, isopropoxi, trifluorometil, FCH₂-, F₂CH-, CHF₂O-, y CF₃O-.

En una realización particular, Z de la fórmula IA es seleccionado de N, C y CH.

30 En una realización particular, Y de la fórmula IA es seleccionado de N y C(=O).

En una realización particular, X de la fórmula IA es seleccionado de CH₂, NH y N-CH₃.

En una realización particular, G¹, G², G³ y G⁴ de la fórmula IA son independientemente seleccionados de -H y metil.

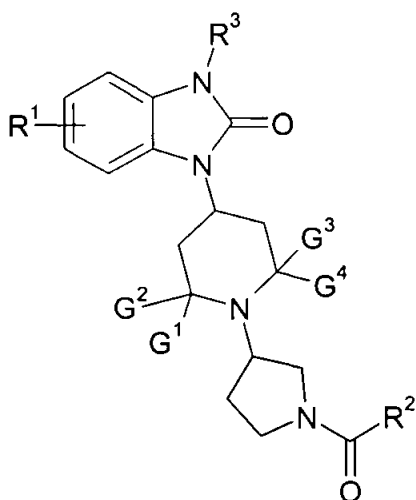
En una realización particular, G^1 , G^2 , G^3 y G^4 de la fórmula IA son $-H$.

En una realización particular, G^2 y G^3 de la fórmula IA son enlazados para formar un etileno, y G^1 y G^4 de la fórmula IA son independientemente seleccionados de $-H$ y metil.

- 5 En una realización particular, G^2 y G^3 de la fórmula IA son enlazados para formar un enlace, y G^1 y G^4 de la fórmula IA son independientemente seleccionados de $-H$ y metil.

En una realización adicional, la invención proporciona un compuesto de la fórmula IIA, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, diastereómero,

- 10 enantiómero, o una mezcla de los mismos:



IIA

donde

- 15 R^1 es independientemente seleccionado de hidrógeno, halógeno, C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil, $-CN$, $-C(=O)-OR$, $-C(=O)-NR_2$, hidroxil, C_{1-6} alcoxi, trifluorometil, FCH_2- , F_2CH- , CHF_2O- , CF_3O- , C_{6-10} aril, y C_{2-9} heteroaril;
- R^2 es seleccionado de hidrógeno, C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilamino, di- C_{1-6} alquilamino, C_{6-10} aril, C_{6-10} ariloxi, C_{2-9} heteroaril, C_{2-9} heteroariloxi, C_{3-5} heterocicloalquiloxi, C_{3-9} heterocicloalquil, C_{6-10} aril- C_{1-3} alcoxi, C_{6-10} aril- C_{1-3} alquil, C_{2-9} heteroaril- C_{1-3} alcoxi, C_{2-9} heteroaril- C_{1-3} alquil, C_{3-6} heterocicloalquil- C_{1-3} alcoxi, C_{3-6} heterocicloalquil- C_{1-3} alquil, C_{3-9} cicloalquil, C_{3-6} cicloalquiloxi, y C_{3-6} cicloalquil- C_{1-3} alquil, C_{3-6} cicloalquil- C_{1-3} alcoxi, donde dichos
- 20 C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilamino, di- C_{1-6} alquilamino, C_{6-10} aril, C_{6-10} ariloxi, C_{2-9} heteroaril, C_{2-9} heteroariloxi, C_{3-5} heterocicloalquiloxi, C_{3-9} heterocicloalquiloxi, C_{3-9} heterocicloalquil, C_{6-10} aril, C_{6-10} ariloxi, C_{2-9} heteroaril, C_{2-9} heteroariloxi, C_{3-5} heterocicloalquiloxi, C_{3-9} heterocicloalquil, C_{6-10} aril- C_{1-3} alcoxi, C_{6-10} aril- C_{1-3} alquil, C_{2-9} heteroaril- C_{1-3} alcoxi, C_{2-9} heteroaril- C_{1-3} alquil, C_{3-6} heterocicloalquil- C_{1-3} alcoxi, C_{3-6} heterocicloalquil- C_{1-3} alquil, C_{3-9} cicloalquil, C_{3-6} cicloalquiloxi, y C_{3-6} cicloalquil- C_{1-3} alquil, C_{3-6} cicloalquil- C_{1-3} alcoxi, donde dichos
- 25 C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilamino, di- C_{1-6} alquilamino, C_{6-10} aril, C_{6-10} ariloxi, C_{2-9} heteroaril, C_{2-9} heteroariloxi, C_{3-5} heterocicloalquiloxi, C_{3-9} heterocicloalquiloxi, C_{3-9} heterocicloalquil, C_{6-10} aril, C_{6-10} ariloxi, C_{2-9} heteroaril, C_{2-9} heteroariloxi, C_{3-5} heterocicloalquiloxi, C_{3-9} heterocicloalquil, C_{6-10} aril- C_{1-3} alcoxi, C_{6-10} aril- C_{1-3} alquil, C_{2-9} heteroaril- C_{1-3} alcoxi, C_{2-9} heteroaril- C_{1-3} alquil, C_{3-6} heterocicloalquil- C_{1-3} alcoxi, C_{3-6} heterocicloalquil- C_{1-3} alquil, C_{3-9} cicloalquil, C_{3-6} cicloalquiloxi, y C_{3-6} cicloalquil- C_{1-3} alquil, C_{3-6} cicloalquil- C_{1-3} alcoxi, donde dichos

9heterocicloalquil, C₆₋₁₀aril-C₁₋₃alcoxi, C₆₋₁₀aril-C₁₋₃alquil, C₂₋₉heteroaril-C₁₋₃alcoxi, C₂₋₉heteroaril-C₁₋₃alquil, C₃₋₆heterocicloalquil-C₁₋₃alcoxi, C₃₋₆heterocicloalquil-C₁₋₃alquil, C₃₋₆cicloalquil, C₃₋₆cicloalquiloxi, y C₃₋₆cicloalquil-C₁₋₃alquil, C₃₋₆cicloalquil-C₁₋₃alcoxi son opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de -
 5 CN, -SR, -OR, -O(CH₂)_p-OR, R, -C(=O)-R, -CO₂R, -SO₂R, -SO₂NR₂, halógeno, -NO₂, -NR₂, -(CH₂)_pNR₂, y -C(=O)-NR₂;

R³ es H o C₁₋₄ alquil;

G¹, G², G³ y G⁴ son independientemente seleccionados de H y metil; o dos de G¹, G², G³ y G⁴ son enlazados para formar un C₁₋₄alquileo, y los otros dos son
 10 independientemente seleccionados de H y metil; y
 cada R es independientemente hidrógeno, C₁₋₆alquil, C₂₋₆alquenoil o C₁₋₆alquil halogenado.

En otra realización, R¹ de la fórmula IIA es independientemente seleccionado de hidrógeno, halógeno, C₁₋₃alquil, -CN, -C(=O)-OH, -C(=O)-NH₂, hidroxil, metoxil, etoxil, isopropoxil, trifluorometil, FCH₂-, F₂CH-, CF₃O-, y CHF₂O-.
 15

En una realización particular, R¹ de la fórmula IIA es seleccionado de hidrógeno, halógeno, -CN, metoxil y C₁₋₃alquil.

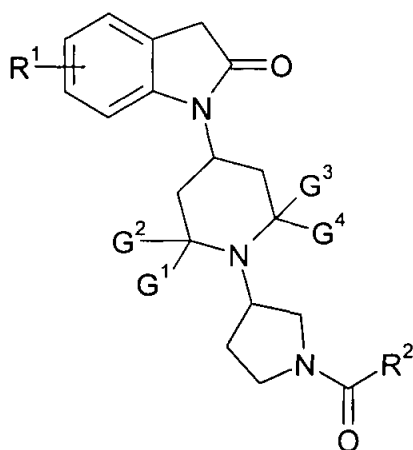
En una realización particular, R² de la fórmula IIA es seleccionado de hidrógeno, C₁₋₆alquil, C₂₋₆alquenoil, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alquilamino, di-C₁₋₆alquilamino, C₂₋₉heteroaril, C₃₋₆heterocicloalquil-C₁₋₃alquil y benciloxil, donde dichos C₁₋₆alquil, C₂₋₆alquenoil, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alquilamino, di-C₁₋₆alquilamino, C₂₋₉heteroaril, C₃₋₆heterocicloalquil-C₁₋₃alquil y benciloxil son opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados de amino, halógeno, hidroxil, C₁₋₆alcoxi y -CN.
 20

En una realización particular, R² de la fórmula IIA es seleccionado de hidrógeno, C₁₋₄alquil, C₁₋₄alcoxi, C₃₋₆heterocicloalquil-C₁₋₃alquil, C₃₋₆cicloalquil, C₃₋₆heterocicloalquil, C₁₋₄alquilamino, di-C₁₋₄alquilamino, C₄₋₆heteroaril y benciloxil.
 25

En otra realización particular, R³ es H o metil.

En aún una realización más particular, R³ es H.

En aún una realización adicional, la invención proporciona un compuesto de la fórmula IIIA, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, diastereómero, enantiómero, o una mezcla de los mismos:
 30

**IIIA**

donde

R^1 es independientemente seleccionado de hidrógeno, halógeno, C_{1-6} alquil,
 5 C_{2-6} alquenil, $-CN$, $-C(=O)-OR$, $-C(=O)-NR_2$, hidroxil, C_{1-6} alcoxi, trifluorometil,
 FCH_2- , F_2CH- , CHF_2O- , CF_3O- , C_{6-10} aril, y C_{2-9} heteroaril;

R^2 es seleccionado de hidrógeno, C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilamino, di- C_{1-6} alquilamino, C_{6-10} aril, C_{6-10} ariloxi, C_{2-9} heteroaril, C_{2-9} heteroariloxi, C_{3-5} heterocicloalquiloxi, C_{3-9} heterocicloalquil, C_{6-10} aril- C_{1-3} alcoxi, C_{6-10} aril- C_{1-3} alquil, C_{2-9} heteroaril- C_{1-3} alcoxi, C_{2-9} heteroaril- C_{1-3} alquil, C_{3-6} heterocicloalquil- C_{1-3} alcoxi, C_{3-6} heterocicloalquil- C_{1-3} alquil, C_{3-9} cicloalquil, C_{3-6} cicloalquiloxi, y C_{3-6} cicloalquil- C_{1-3} alquil, C_{3-6} cicloalquil- C_{1-3} alcoxi, donde dichos
 10 C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilamino, di- C_{1-6} alquilamino, C_{6-10} aril, C_{6-10} ariloxi, C_{2-9} heteroaril, C_{2-9} heteroariloxi, C_{3-5} heterocicloalquiloxi, C_{3-9} heterocicloalquil, C_{6-10} aril- C_{1-3} alcoxi, C_{6-10} aril- C_{1-3} alquil, C_{2-9} heteroaril- C_{1-3} alcoxi, C_{2-9} heteroaril- C_{1-3} alquil, C_{3-6} heterocicloalquil- C_{1-3} alcoxi, C_{3-6} heterocicloalquil- C_{1-3} alquil, C_{3-9} cicloalquil, C_{3-6} cicloalquiloxi, y C_{3-6} cicloalquil- C_{1-3} alquil, C_{3-6} cicloalquil- C_{1-3} alcoxi son opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de $-CN$, $-SR$, $-OR$, $-O(CH_2)_p-OR$, R , $-C(=O)-R$, $-CO_2R$, $-SO_2R$, $-SO_2NR_2$, halógeno, $-NO_2$, $-NR_2$, $-(CH_2)_pNR_2$, y $-C(=O)-NR_2$;

G^1 , G^2 , G^3 y G^4 son independientemente seleccionados de H y metil; o dos de G^1 , G^2 , G^3 y G^4 son enlazados para formar un C_{1-4} alquileo, y los otros dos son independientemente seleccionados de H y metil; y

cada R es independientemente hidrógeno, C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil o C_{1-6} alquil
 25 halogenado.

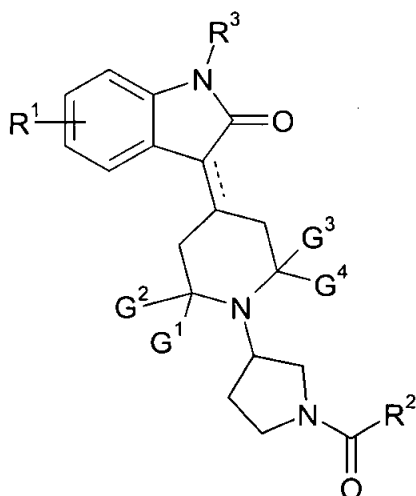
En una realización particular, R^1 de la fórmula IIIA es independientemente seleccionado de hidrógeno, halógeno, C_{1-3} alquil, $-CN$, $-C(=O)-OH$, $-C(=O)-NH_2$, hidroxí, metoxi, etoxi, isopropoxi, trifluorometil, FCH_2- , F_2CH- , CF_3O- , y CHF_2O- .

En una realización particular, R^1 de la fórmula IIIA es seleccionado de
5 hidrógeno, halógeno, $-CN$, metoxi y C_{1-3} alquil.

En una realización particular, R^2 de la fórmula IIIA es seleccionado de hidrógeno, C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilamino, di- C_{1-6} alquilamino, C_{2-9} heteroaril, C_{3-6} heterocicloalquil- C_{1-3} alquil y benciloxi, donde dichos C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilamino, di- C_{1-6} alquilamino, C_{2-9} heteroaril, C_{3-}
10 C_{6} heterocicloalquil- C_{1-3} alquil y benciloxi son opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados de amino, halógeno, hidroxí, C_{1-6} alcoxi y $-CN$.

En una realización particular, R^2 de la fórmula IIIA es seleccionado de hidrógeno, C_{1-4} alquil, C_{1-4} alcoxi, C_{3-6} heterocicloalquil- C_{1-3} alquil, C_{3-6} cicloalquil, C_{3-}
15 C_{6} heterocicloalquil, C_{1-4} alquilamino, di- C_{1-4} alquilamino, C_{4-6} heteroaril y benciloxi.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula IVA, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, diastereómero, enantiómero, o una mezcla de los mismos:



IV A

20 donde

R^1 es independientemente seleccionado de hidrógeno, halógeno, C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil, $-CN$, $-C(=O)-OR$, $-C(=O)-NR_2$, hidroxí, C_{1-6} alcoxi, trifluorometil, FCH_2- , F_2CH- , CHF_2O- , CF_3O- , C_{6-10} aril, y C_{2-9} heteroaril;

- R^2 es seleccionado de hidrógeno, C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilamino, di- C_{1-6} alquilamino, C_{6-10} aril, C_{6-10} ariloxi, C_{2-9} heteroaril, C_{2-9} heteroariloxi, C_{3-5} heterocicloalquiloxi, C_{3-9} heterocicloalquil, C_{6-10} aril- C_{1-3} alcoxi, C_{6-10} aril- C_{1-3} alquil, C_{2-9} heteroaril- C_{1-3} alcoxi, C_{2-9} heteroaril- C_{1-3} alquil, C_{3-6} heterocicloalquil- C_{1-3} alcoxi, C_{3-6} heterocicloalquil- C_{1-3} alquil, C_{3-9} cicloalquil, C_{3-6} cicloalquiloxi, y C_{3-6} cicloalquil- C_{1-3} alquil, C_{3-6} cicloalquil- C_{1-3} alcoxi, donde dichos C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilamino, di- C_{1-6} alquilamino, C_{6-10} aril, C_{6-10} ariloxi, C_{2-9} heteroaril, C_{2-9} heteroariloxi, C_{3-5} heterocicloalquiloxi, C_{3-9} heterocicloalquil, C_{6-10} aril- C_{1-3} alcoxi, C_{6-10} aril- C_{1-3} alquil, C_{2-9} heteroaril- C_{1-3} alcoxi, C_{2-9} heteroaril- C_{1-3} alquil, C_{3-6} heterocicloalquil- C_{1-3} alcoxi, C_{3-6} heterocicloalquil- C_{1-3} alquil, C_{3-9} cicloalquil, C_{3-6} cicloalquiloxi, y C_{3-6} cicloalquil- C_{1-3} alquil, C_{3-6} cicloalquil- C_{1-3} alcoxi son opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de -CN, -SR, -OR, -O(CH₂)_p-OR, R, -C(=O)-R, -CO₂R, -SO₂R, -SO₂NR₂, halógeno, -NO₂, -NR₂, -(CH₂)_pNR₂, y -C(=O)-NR₂;
- R^3 es H o C_{1-4} alquil;
- G^1 , G^2 , G^3 y G^4 son independientemente seleccionados de H y metil; o dos de G^1 , G^2 , G^3 y G^4 son enlazados para formar un C_{1-4} alquileo, y los otros dos son independientemente seleccionados de H y metil; y
- cada R es independientemente hidrógeno, C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil o C_{1-6} alquil halogenado.
- En una realización particular, R^1 de la fórmula IVA es independientemente seleccionado de hidrógeno, halógeno, C_{1-3} alquil, -CN, -C(=O)-OH, -C(=O)-NH₂, hidroxil, metoxil, etoxil, isopropoxil, trifluorometil, FCH₂-, F₂CH-, CF₃O-, y CHF₂O-.
- En una realización particular, R^1 de la fórmula IVA es seleccionado de hidrógeno, halógeno, -CN, metoxil y C_{1-3} alquil.
- En una realización particular, R^2 de la fórmula IVA es seleccionado de hidrógeno, C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilamino, di- C_{1-6} alquilamino, C_{2-9} heteroaril, C_{3-6} heterocicloalquil- C_{1-3} alquil y benciloxil, donde dichos C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilamino, di- C_{1-6} alquilamino, C_{2-9} heteroaril, C_{3-6} heterocicloalquil- C_{1-3} alquil y benciloxil son opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados de amino, halógeno, hidroxil, C_{1-6} alcoxi y -CN.

En una realización particular, R^2 de la fórmula IVA es seleccionado de hidrógeno, C_{1-4} alquil, C_{1-4} alcoxi, C_{3-6} heterocicloalquil- C_{1-3} alquil, C_{3-6} cicloalquil, C_{3-6} heterocicloalquil, C_{1-4} alquilamino, di- C_{1-4} alquilamino, C_{4-6} heteroaril y benciloxi.

En otra realización particular, R^3 de fórmula IVA es H o metil.

5 En aún una realización más particular, R^3 de fórmula IVA es H.

En una realización adicional, la invención proporciona un compuesto seleccionado de

Etil 3-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato;

10 Etil 3-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato;

Etil 3-[4-(5-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato;

Bencil 3-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato;

15 *t*-Butil 3-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato;

Isopropil 3-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato;

1-[1-(1-butirilpirrolidin-3-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona;

20 *N,N*-dimetil-3-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxamida;

1-[1-[1-(3-metilbutanoil)pirrolidin-3-il]piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona;

25 Etil 3-[4-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato;

Etil 3-[4-(1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato;

Etil 3-[4-(2-oxo-1,2-dihidro-3*H*-indol-3-ilideno)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato;

Etil 3-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato;

30 *tert*-Butil (3*S*)-3-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato;

Etil (3*S*)-3-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato;

- Etil (3*R*)-3-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato;
- Metil (3*S*)-3-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato;
- 5 *iso*-Propil (3*S*)-3-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato;
- 1-{1-[(3*S*)-1-(ciclopentilcarbonil)pirrolidin-3-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona;
- 1-(1-{(3*S*)-1-[(2*S*)-tetrahidrofuran-2-ilcarbonil]pirrolidin-3-il}piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona;
- 10 1-(1-{(3*S*)-1-[(1-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]pirrolidin-3-il}piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona;
- 1-(1-{(3*S*)-1-[4-(2-oxopirrolidin-1-il)butanoil]pirrolidin-3-il}piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona;
- 15 1-(1-{(3*S*)-1-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propanoil]pirrolidin-3-il}piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona;
- 1-metil-3-(1-{(3*S*)-1-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propanoil]pirrolidin-3-il}piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona;
- (3*S*)-*N*-etil-3-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxamida;
- 20 Etil (3*S*)-3-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato;
- Etil (3*R*)-3-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato;
- 25 Metil (3*S*)-3-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato;
- 1-(1-{(3*S*)-1-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propanoil]pirrolidin-3-il}piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona;
- Etil 3-[3-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]pirrolidina-1-carboxilato;
- 30 Etil 3-[4-(7-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato;

- Etil 3-[4-(5-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato;
- Etil 3-[4-(4-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato ;
- 5 Etil 3-[4-(6-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato;
- (3*S*) Etil 3-[4-(6-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato;
- (3*R*) Etil 3-[4-(6-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato;
- 10 (3*S*) Etil 3-[4-(6-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato;
- (3*R*) etil 3-[4-(6-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato;
- 15 (3*S*) Etil 3-[4-(6-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato;
- (3*R*) etil 3-[4-(6-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato;
- Etil (3*S*)-3-[4-(6-ciano-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato;
- 20 Etil (3*S*)-3-[4-(6-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato;
- Etil (3*S*)-3-[4-(6-trifluorometil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato;
- 25 Etil (3*S*)-3-[4-(5-trifluorometil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato;
- Etil (3*S*)-3-[4-(6-*tert*-butil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato;
- Etil (3*S*)-3-[4-(5-*tert*-butil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato;
- 30 Etil (3*S*)-3-[4-(6-trifluorometoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato;

Etil (3S)-3-[4-(5-trifluorometoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato;

Etil (3S)-3-[4-(5-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato;

5 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Será entendido que cuando los compuestos de la presente invención contengan uno o más centros quirales, los compuestos de la invención pueden existir en, y ser aislados como, formas enantioméricas o diastereoméricas, o como una mezcla racémica. La presente invención incluye cualquiera de los posibles
10 enantiómeros, diastereómeros, racematos o mezclas de los mismos, de un compuesto de la fórmula I, IA, II, IIA, III, IIIA, IV o IVA. Las formas ópticamente activas del compuesto de la invención pueden ser preparadas, por ejemplo, por separación cromatográfica quiral de un racemato, por síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos o por síntesis asimétrica basada en los
15 procedimientos descritos de aquí en adelante.

Será también apreciado que algunos compuestos de la presente invención pueden existir como isómeros geométricos, por ejemplo isómeros E y Z de alquenos. La presente invención incluye cualquier isómero geométrico de un compuesto de la fórmula I, IA, II, IIA, III, IIIA, IV o IVA. Será además entendido que la presente
20 invención abarca los tautómeros de los compuestos de la fórmula I, IA, II, IIA, III, IIIA, IV o IVA.

Será también entendido que algunos compuestos de la presente invención pueden existir en formas solvatadas, por ejemplo hidratadas, así como formas no solvatadas. Será además entendido que la presente invención abarca todas esas
25 formas solvatadas de los compuestos de la fórmula I, IA, II, IIA, III, IIIA, IV o IVA.

Dentro del alcance de la invención están también las sales de los compuestos de la fórmula I, IA, II, IIA, III, IIIA, IV o IVA. Generalmente, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención pueden ser obtenidas usando procedimientos estándares bien conocidos en el arte, por
30 ejemplo, reaccionando un compuesto suficientemente básico, por ejemplo, una alquil amina con un ácido adecuado, por ejemplo, HCl o ácido acético, para proporcionar un anión fisiológicamente aceptable. También puede ser posible hacer una sal de metal alcali correspondiente (tal como sodio, potasio, o litio) o una sal de metal de tierra alcalino (tal como calcio) tratando un compuesto de la presente invención que
35 tenga un protón ácido adecuado, tal como un ácido carboxílico o un fenol con un

equivalente de un hidróxido o alcóxido (tal como el etóxido o metóxido) de metal álcali o metal alcalino térreo, o una amina orgánica apropiadamente básica (tal como colina o meglumina) en un medio acuoso, seguido por técnicas de purificación convencionales.

5 En una realización, el compuesto de la fórmula I, IA, II, IIA, III, IIIA, IV o IVA anterior puede ser convertido en una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, particularmente, una sal de adición ácida tal como un hidrocloreuro, hidrobromuro, fosfato, acetato, fumarato, maleato, tartrato, citrato, metanosulfonato o *p*-toluenosulfonato.

10 Ahora hemos encontrado que los compuestos de la invención tienen actividad como productos farmacéuticos, en particular como agonistas de los receptores M1. Más particularmente, los compuestos de la invención exhiben actividad selectiva como agonistas de los receptores M1 y son útiles en terapia,
15 especialmente para aliviar varias afecciones de dolor como dolor crónico, dolor neuropático, dolor agudo, dolor por cáncer, dolor causado por artritis reumatoide, migraña, dolor visceral, etc. Sin embargo esta lista no debe ser interpretada como exhaustiva. Adicionalmente, los compuestos de la presente invención son útiles en otros estados de enfermedad en los cuales la disfunción del receptor M1 está presente o implicada. Además, los compuestos de la invención pueden ser usados
20 para tratar el cáncer, la esclerosis múltiple, la enfermedad de Parkinson, la corea de Huntington, la esquizofrenia, la enfermedad de Alzheimer, los trastornos de ansiedad, la depresión, la obesidad, los trastornos gastrointestinales y los trastornos cardiovasculares.

 En una realización particular, los compuestos pueden ser usados para tratar
25 la esquizofrenia o la enfermedad de Alzheimer.

 En otra realización, los compuestos pueden ser usados para tratar el dolor.

 En otra realización particular, los compuestos pueden ser usados para tratar el dolor neuropático.

 Los compuestos de la invención son útiles como inmunomoduladores,
30 especialmente para enfermedades autoinmunes, como la artritis, para injertos de piel, transplantes de órganos y necesidades quirúrgicas similares, para enfermedades del colágeno, varias alergias, para uso como agentes antitumorales y agentes antivirales.

 Los compuestos de la invención son útiles en estados de enfermedad donde
35 la degeneración o disfunción del receptor M1 está presente o implicada en ese paradigma. Esto puede incluir el uso de versiones isotópicamente etiquetadas de los

compuestos de la invención en técnicas diagnósticas y aplicaciones de imagen como la tomografía por emisión de positrones (PET).

Los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento de la diarrea, la depresión, la ansiedad y los trastornos relacionados con el estrés como los

5 trastornos de estrés postraumáticos, el trastorno de pánico, el trastorno de ansiedad generalizado, la fobia social, y el trastorno obsesivo compulsivo, la incontinencia urinaria, la eyaculación precoz, varias enfermedades mentales, tos, el edema de pulmón, varios trastornos gastrointestinales, por ejemplo la constipación, los

10 trastornos gastrointestinales funcionales como el Síndrome del Intestino Irritable y Dispepsia Funcional, la enfermedad de Parkinson y otros trastornos motores, la lesión cerebral traumática, el accidente cerebrovascular, la cardioprotección seguido de infarto de miocardio, la obesidad, la lesión espinal y la adicción a los fármacos, incluyendo el tratamiento del alcohol, nicotina, opioide y otros abusos de fármacos y para los trastornos del sistema nervioso simpático por ejemplo la hipertensión.

15 Los compuestos de la invención son útiles como un agente analgésico para uso durante la anestesia general y el cuidado de la anestesia monitoreada. Combinaciones de agentes con diferentes propiedades son a menudo usadas para lograr un balance de los efectos necesarios para mantener el estado de anestesia (por ejemplo amnesia, analgesia, relajación muscular y sedación). Incluidos en esta

20 combinación están los anestésicos inhalados, hipnóticos, ansiolíticos, bloqueadores neuromusculares y opioides.

También dentro del alcance de la invención está el uso de cualquiera de los compuestos de acuerdo con la fórmula I, IA, II, IIA, III, IIIA, IV o IVA anterior, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cualquiera de las afecciones

25 discutidas anteriormente.

Un aspecto adicional de la invención es un método para el tratamiento de un sujeto que sufre de cualquiera de las afecciones discutidas anteriormente, mediante el cual una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la fórmula I, IA, II, IIA, III, IIIA, IV o IVA anterior, es administrada a un paciente que necesita de tal

30 tratamiento.

De esta manera, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I, IA, II, IIA, III, IIIA, IV o IVA o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, como fue definido anteriormente para el uso en terapia.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de un

35 compuesto de la fórmula I, IA, II, IIA, III, IIIA, IV o IVA o una sal o solvato del mismo

farmacéuticamente aceptable, como fue definido anteriormente en la fabricación de un medicamento para el uso en terapia.

En el contexto de la presente especificación, el término "terapia" también incluye la "profilaxis" a menos que haya indicaciones específicas de lo contrario. El término "terapéutico" y "terapéuticamente" debe ser construido en correspondencia. El término "terapia" dentro del contexto de la presente invención abarca además administrar una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención, para mitigar un estado de enfermedad preexistente, agudo o crónico, o una afección recurrente. Esta definición también abarca terapias profilácticas para la prevención de afecciones recurrentes y terapia continuada para trastornos crónicos.

Los compuestos de la presente invención son útiles en terapia, especialmente para la terapia de varias afecciones de dolor incluyendo, pero no limitadas a: dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor lumbar, dolor por cáncer y dolor visceral. En una realización particular, los compuestos son útiles en la terapia para el dolor neuropático. En aún una realización más particular, los compuestos son útiles en la terapia para el dolor neuropático crónico.

En uso para terapia en un animal de sangre caliente como un humano, el compuesto de la invención puede ser administrado en forma de una composición farmacéutica convencional por cualquier ruta incluyendo la ruta oral, intramuscular, subcutánea, tópica, intranasal, intraperitoneal, intratorácica, intravenosa, epidural, intratecal, transdermal intracerebroventricular y mediante inyección en las articulaciones.

En una realización de la invención, la ruta de administración puede ser oral, intravenosa o intramuscular.

La dosificación dependerá de la ruta de administración, la severidad de la enfermedad, la edad y el peso del paciente y otros factores normalmente considerados por el médico que lo trata, cuando determina el régimen individual y el nivel de dosificación más apropiado para un paciente particular.

Para preparar las composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos de esta invención, los portadores farmacéuticamente aceptables, inertes, pueden ser tanto sólidos como líquidos. Las preparaciones sólidas incluyen polvos, tabletas, gránulos dispersables, cápsulas, píldoras y supositorios.

Un portador sólido puede ser una o más sustancias, que también pueden actuar como diluyentes, agentes saborizantes, solubilizadores, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, o agentes de desintegración de tabletas, también puede ser un material de encapsulación.

En los polvos, el portador es un sólido finamente dividido, que está en mezcla con el compuesto de la invención finamente dividido o con el componente activo. En las tabletas, el componente activo se mezcla con el portador que tiene las propiedades de aglutinación necesarias en proporciones adecuadas y es compactado en la forma y tamaño deseados.

Para la preparación de composiciones de supositorios, una cera de bajo punto de fusión tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos y manteca de cacao es primero fundida y el ingrediente activo es dispersado en ella, por ejemplo, mediante agitación. La mezcla homogénea fundida se vierte luego en moldes de tamaño conveniente y se deja enfriar y solidificar.

Portadores adecuados son el carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, lactosa, azúcar, pectina, dextrina, almidón, tragacanto, metil celulosa, carboximetil celulosa sódica, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao y similares.

El término composición se pretende también que incluya la formulación del componente activo con el material de encapsulación como un portador que proporciona una cápsula en la cual el componente activo (con o sin otros portadores) está rodeado por un portador el cual está de esta manera en asociación con éste. De manera similar las píldoras están incluidas.

Tabletas, polvos, píldoras y cápsulas pueden ser usadas como formas sólidas de dosificación adecuadas para la administración oral.

Las composiciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Por ejemplo, agua estéril o soluciones de agua con propileno glicol de los compuestos activos pueden ser preparaciones líquidas adecuadas para la administración parenteral. Las composiciones líquidas también pueden ser formuladas en solución en una solución acuosa de polietileno glicol.

Las soluciones acuosas para la administración oral pueden ser preparadas disolviendo el componente activo en agua y adicionando colorantes adecuados, agentes saborizantes, estabilizantes y agentes espesantes, según se desee. Las suspensiones acuosas para uso oral pueden hacerse dispersando el componente activo finamente dividido en agua junto con un material viscoso tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metil celulosa, carboximetil celulosa sódica y otros agentes de suspensión conocidos en el arte de la formulación farmacéutica.

Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica incluirá preferiblemente desde alrededor de 0.05%p hasta 99%p (por ciento en peso)

más preferiblemente desde 0.10%p hasta 50%p, del compuesto de la invención, todos los porcentajes por peso estando basados en la composición total.

Una cantidad terapéuticamente efectiva para la práctica de la presente invención puede ser determinada por uno de los criterios conocidos que incluyen la
5 edad, el peso y la respuesta del paciente particular, e interpretados dentro del contexto de la enfermedad que está siendo tratada o que está siendo prevenida, por una persona cualquiera experta en el arte.

Dentro del alcance de la invención está el uso de cualquier compuesto de la fórmula I, IA, II, IIA, III, IIIA, IV o IVA como se definió anteriormente para la
10 fabricación de un medicamento.

También dentro del alcance de la invención está el uso de cualquier compuesto de la fórmula I, IA, II, IIA, III, IIIA, IV o IVA para la fabricación de un medicamento para la terapia del dolor.

Adicionalmente, se proporciona el uso de cualquier compuesto de acuerdo
15 con la fórmula I, IA, II, IIA, III, IIIA, IV o IVA para la fabricación de un medicamento para la terapia de varias afecciones de dolor incluyendo, pero no limitadas a: dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor lumbar, dolor por cáncer y dolor visceral.

Un aspecto adicional de la invención es un método para la terapia de un
20 sujeto que padece cualquiera de las afecciones discutidas anteriormente, donde una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo a la fórmula I, IA, II, IIA, III, IIIA, IV o IVA anterior, es administrado a un paciente que necesita tal terapia.

Adicionalmente, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula I, IA, II, IIA, III, IIIA, IV o IVA, o una sal
25 farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un portador farmacéuticamente aceptable.

Particularmente, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula I, IA, II, IIA, III, IIIA, IV o IVA, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un portador
30 farmacéuticamente aceptable para terapia, más particularmente para la terapia del dolor.

Además, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula I, IA, II, IIA, III, IIIA, IV o IVA, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con el uso de un portador farmacéuticamente
35 aceptable en cualquiera de las afecciones discutidas anteriormente.

En una realización adicional, un compuesto de la presente invención o una formulación o composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención puede ser administrado de manera concomitante, simultánea, secuencial o separada con uno o más compuesto(s) farmacéuticamente activos seleccionados de los siguientes:

- (i) antidepresivos como amitriptilina, amoxapina, bupropión, citalopram, clomipramina, desipramina, doxepin, duloxetina, elzasonan, escitalopram, fluvoxamina, fluoxetina, gepirona, imipramina, ipsapirona, maprotilina, nortriptilina, nefazodona, paroxetina, fenelzina, protriptilina, reboxetina, robalzotan, sertralina, sibutramina, tionisoxetina, tranilcipromina, trazodona, trimipramina, venlafaxina y equivalentes e isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activo(s) de los mismos;
- (ii) antipsicóticos atípicos incluyendo por ejemplo la quetiapina e isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activo(s) de la misma; amisulpride, aripiprazol, asenapina, bencisoxidil, bifeprunox, carbamazepina, clozapina, clorpromazina, debenzapina, divalproex, duloxetina, eszopiclona, haloperidol, iloperidona, lamotrigina, litio, loxapina, mesoridazina, olanzapina, paliperidona, perlapina, perfenazina, fenotiazina, fenilbutilpiperidina, pimoza, proclorperazina, risperidona, quetiapina, sertindol, sulpirida, suproclona, suriclona, tioridazina, trifluoperazina, trimetozina, valproato, ácido valproico, zopiclone, zotepina, ziprasidona y equivalentes de los mismos;
- (iii) antipsicóticos incluyendo, por ejemplo, amisulprida, aripiprazol, asenapina, bencisoxidil, bifeprunox, carbamazepina, clozapina, clorpromazina, debenzapina, divalproex, duloxetina, eszopiclona, haloperidol, iloperidona, lamotrigina, loxapina, mesoridazina, olanzapina, paliperidona, perlapina, perfenazina, fenotiazina, fenilbutilpiperidina, pimoza, proclorperazina, risperidona, sertindol, sulpirida, suproclona, suriclona, tioridazina, trifluoperazina, trimetozina, valproato, ácido valproico, zopiclona, zotepina, ziprasidona y equivalentes e isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activo(s) de los mismos;
- (iv) ansiolíticos incluyendo, por ejemplo, alnespirona, azapironas, benzodiazepinas, barbitúricos, como adinazolam, alprazolam, balezepam, bentazepam, bromazepam, brotizolam, buspirona, clonazepam, clorazepato, clorodiazepóxido, ciprazepam, diazepam, difenhidramina, estazolam, fenobam, flunitrazepam, flurazepam, fosazepam, lorazepam, lormetazepam, meprobamato, midazolam, nitrazepam, oxazepam, prazepam, quazepam, reclazepam, tracazolato,

trepipam, temazepam, triazolam, uldazepam, zolazepam y equivalentes e isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activo(s) de los mismos;

(v) anticonvulsivos incluyendo, por ejemplo, carbamazepina, valproato, lamotrogina, gabapentina y equivalentes e isómero(s) y metabolito(s)

5 farmacéuticamente activo(s) de los mismos;

(vi) terapias para el Alzheimer incluyendo, por ejemplo, donepezil, memantina, tacrina y equivalentes e isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activo(s) de los mismos.

(vii) terapias para el Parkinson incluyendo, por ejemplo, deprenil, L-dopa, Requip, Mirapex, inhibidores de MAOB tales como selegina y rasagilina, inhibidores de comP tales como Tasmar, inhibidores de A-2, inhibidores de la recaptación de dopamina, antagonistas de NMDA, agonistas de la Nicotina, agonistas de la Dopamina e inhibidores de la óxido nítrico sintasa neuronal y equivalentes e isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activo(s) de los mismos;

15 (viii) terapias para la migraña incluyendo, por ejemplo, almotriptán, amantadina, bromocriptina, butalbital, cabergolina, dicloralfenazona, eletriptán, frovatriptán, lisurida, naratriptán, pergolida, pramipexol, rizatriptán, ropinirol, sumatriptán, zolmitriptán, zomitriptán, y equivalentes e isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activo(s) de los mismos;

20 (ix) terapias para los accidentes cerebrovasculares incluyendo, por ejemplo, abciximab, activasa, NXY-059, citicolina, crobenetina, desmoteplasa, repinotán, traxoprodil y equivalentes e isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activo(s) de los mismos;

(x) terapias para la incontinencia urinaria de la vejiga hiperactiva incluyendo, por ejemplo, darafenacina, falvoxato, oxibutinina, propiverina, robalzotán, solifenacina, tolterodina y equivalentes e isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activo(s) de los mismos;

25 (xi) terapias para el dolor neuropático incluyendo, por ejemplo, gabapentina, lidoderm, pregablina y equivalentes e isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activo(s) de los mismos;

(xii) terapias para el dolor nociceptivo como celecoxib, etoricoxib, lumiracoxib, rofecoxib, valdecoxib, diclofenaco, loxoprofeno, naproxeno, paracetamol y equivalentes e isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activo(s) de los mismos;

35 (xiii) terapias para el insomnio incluyendo, por ejemplo, alobarbitol, alonimida, amobarbitol, benzoctamina, butabarbitol, capurida, cloral, cloperidona, cloretato,

dexclamol, etclorvinol, etomidato, glutetimida, halazepam, hidroxizina, meclucualona, melatonina, mefobarbital, metacualona, midaflur, nisobamato, pentobarbital, fenobarbital, propofol, roletamida, triclofos, secobarbital, zaleplon, zolpidem y equivalentes e isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activo(s) de los

5 mismos; y

(xiv) estabilizadores del humor incluyendo, por ejemplo, carbamazepina, divalproex, gabapentina, lamotrigina, litio, olanzapina, quetiapina, valproato, ácido valproico, verapamilo, y equivalentes e isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activo(s) de los mismos.

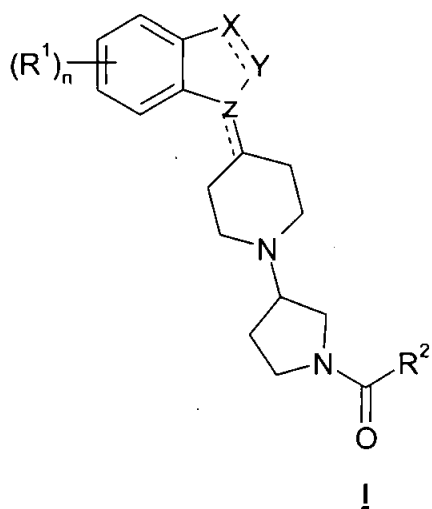
10 Tales combinaciones emplean los compuestos de esta invención dentro del rango de dosificación descrito aquí y el otro compuesto o compuestos farmacéuticamente activos dentro de los rangos de dosificación aprobados y/o la dosificación descrita en la referencia de la publicación.

En aún una realización adicional, un compuesto de la presente invención, o
15 una formulación o composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención puede ser administrado de manera concomitante, simultánea, secuencial o separada con uno o más compuesto(s) farmacéuticamente activos seleccionados de buprenorfina; dezocina; diacetilmorfina; fentanil; levometadil acetato; meptazinol; morfina; oxicodona; oximorfona; remifentanil; sufentanil y
20 tramadol.

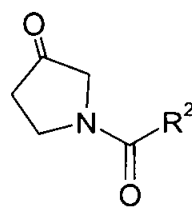
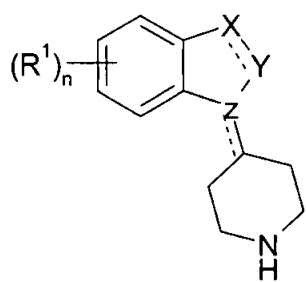
En una realización particular, puede ser particularmente efectivo administrar una combinación que contiene un compuesto de la invención y un segundo compuesto activo seleccionado de buprenorfina; dezocina; diacetilmorfina; fentanil; levometadil acetato; meptazinol; morfina; oxicodona; oximorfona; remifentanil;
25 sufentanil; y tramadol para el tratamiento del dolor nociceptivo crónico. La eficacia de esta terapia puede ser demostrada usando un modelo de hiperalgesia térmica inducida por FCA en rata descrito a continuación.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método de preparación de los compuestos de la presente invención.

30 En una realización, la invención proporciona un proceso para preparar un compuesto de la fórmula I, que comprende:



reaccionar un compuesto de la fórmula V con un compuesto de la fórmula VI,



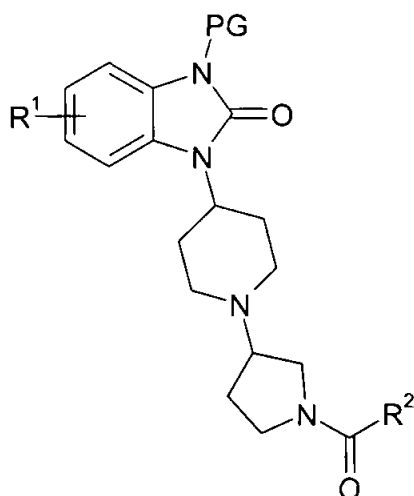
5

donde R^1 , R^2 , X, Y y Z son como los definidos anteriormente.

Opcionalmente, el paso de reaccionar un compuesto de la fórmula V con un compuesto de la fórmula VI es llevado a cabo en presencia de un agente reductor, tal como $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, NaBH_4 o equivalentes del mismo.

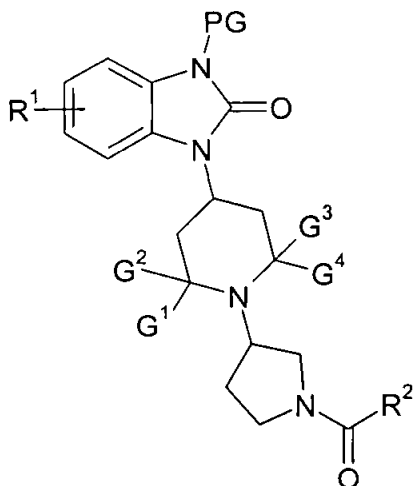
10

En otra realización, la invención proporciona un producto intermedio de fórmula VII,

**VII**

donde R^1 y R^2 son como los definidos anteriormente, PG es un grupo de protección tal como $-C(=O)=O-t-Bu$ o $-C(=O)-OBn$. "Bn" significa bencil.

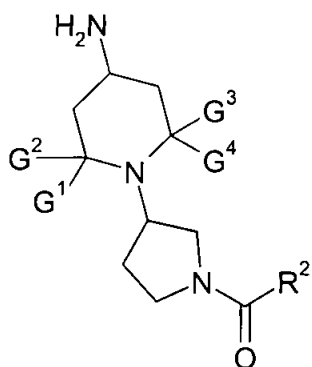
- 5 En una realización adicional, la invención proporciona un producto intermedio de fórmula VIIA,

**VIIA**

donde R^1 , R^2 , PG, G^1 , G^2 , G^3 y G^4 son como los definidos anteriormente.

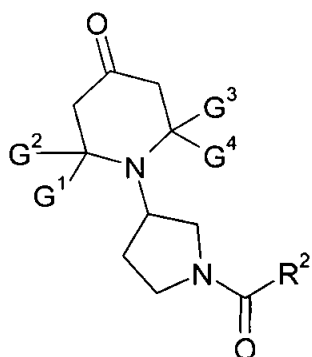
10

En aún una realización adicional, la invención proporciona un producto intermedio de fórmula VIII,

**VIII**

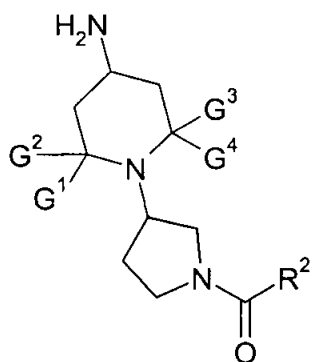
donde R^2 , G^1 , G^2 , G^3 y G^4 son como los definidos anteriormente.

- 5 En otra realización, la invención proporciona un producto intermedio de fórmula IX

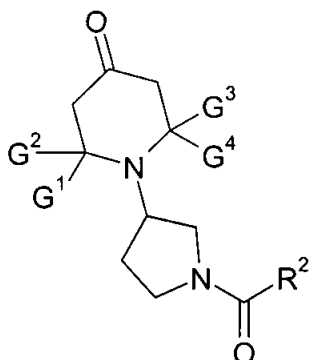
**IX**

donde R^2 , G^1 , G^2 , G^3 y G^4 son como los definidos anteriormente.

- 10 En aún una realización adicional, la invención proporciona un proceso para preparar un compuesto de la fórmula VIII, que comprende:

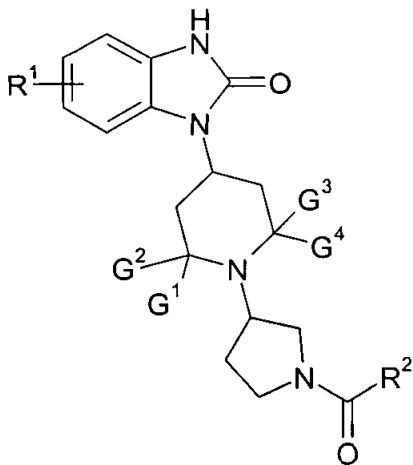
**VIII**

aminación reductora de un compuesto de la fórmula IX

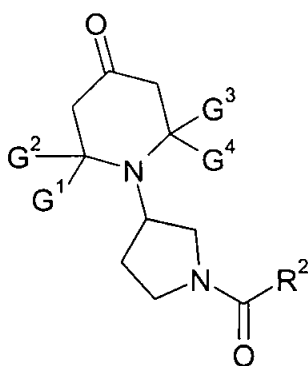
**IX**

donde R^1 , R^2 , G^1 , G^2 , G^3 y G^4 son como los definidos anteriormente. El paso de aminación por reducción puede ser llevado a cabo con un agente de aminación y un agente reductor. El agente de aminación puede ser una amina, sal de amina tal como un amino acetato u otros compuestos que contengan amina. El agente reductor puede ser, por ejemplo, $NaBH_4$, AlH_3 , triacetoxiborohidruro de sodio u otros compuestos similares de tipo hidruro.

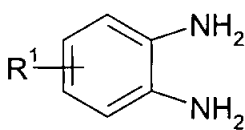
En una realización adicional, la invención proporciona un método de preparación de un compuesto de la fórmula IIA que comprende

**IIA**

un primer paso de reaccionar un compuesto de la fórmula IX

**IX**

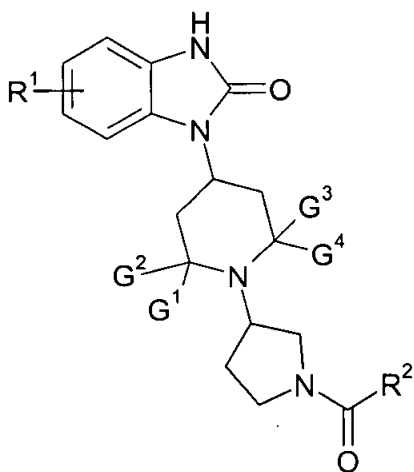
con un compuesto de la fórmula X en presencia de un agente reductor para formar un primer producto; y

**X**

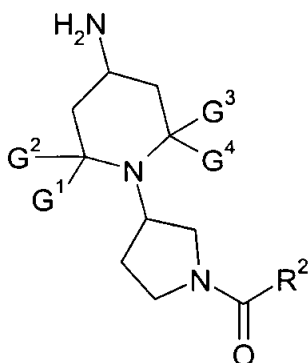
reaccionar dicho primer producto con un reactivo del tipo fosgeno para formar el compuesto de la fórmula IIA

10 donde los agentes reductores, R¹, R², G¹, G², G³ y G⁴ son como los definidos anteriormente. El reactivo de tipo fosgeno puede ser, por ejemplo, trifosgeno, fosgeno, o N,N'-carbonildiimidazol(CDI).

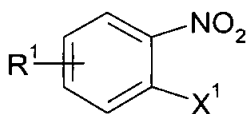
En otra realización, la invención proporciona un método de preparación compuesto de la fórmula IIA que comprende

**IIA**

un primer paso de reaccionar un compuesto de la fórmula VIII

**VIII**

con un compuesto de la fórmula XI en presencia de un agente reductor para formar un primer producto que contiene un grupo nitro; y

**XI**

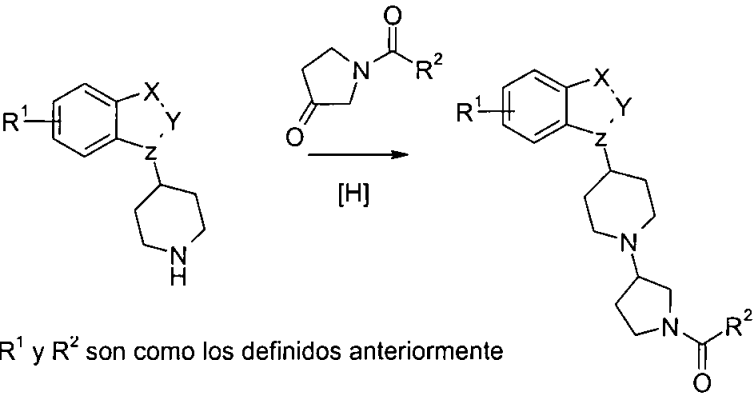
reducir el grupo nitro de dicho primer producto a un grupo amino para formar un segundo producto;

reaccionar dicho segundo producto con un reactivo de tipo fosgeno para formar el compuesto de la fórmula IIA

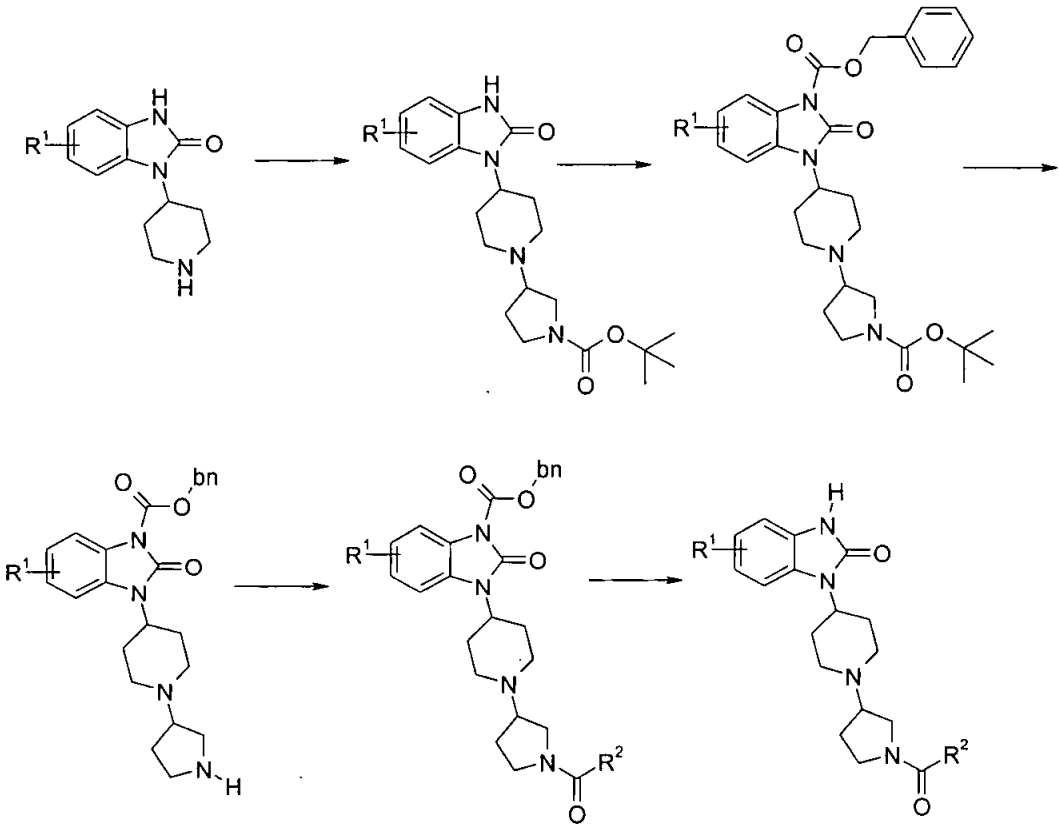
donde X¹ es un halógeno; los agentes reductores, R¹, R², G¹, G², G³ y G⁴ son como los definidos anteriormente. La reducción del grupo nitro puede ser llevada a cabo usando procedimientos estándares de reducción tal como hidrogenación con hidrógeno en presencia de un catalizador de un metal de transición tal como Pd.

Los compuestos de la presente invención pueden también ser preparados de acuerdo con las rutas sintéticas representadas en los Esquemas 1–8.

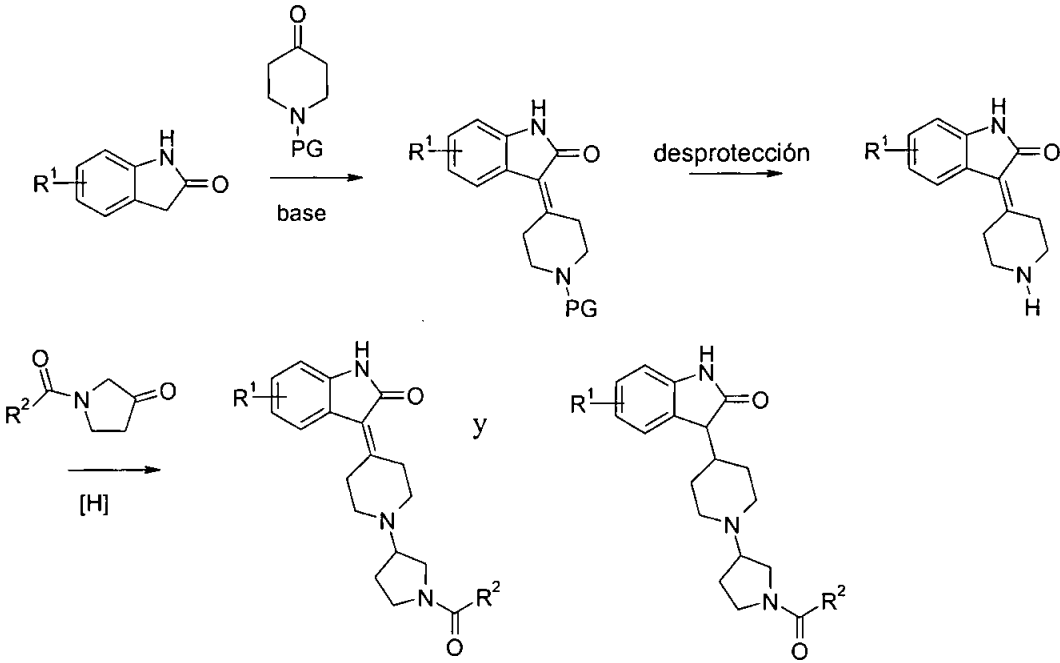
Esquema 1 (Ejemplos 1–5, 10–11, 16, 27)



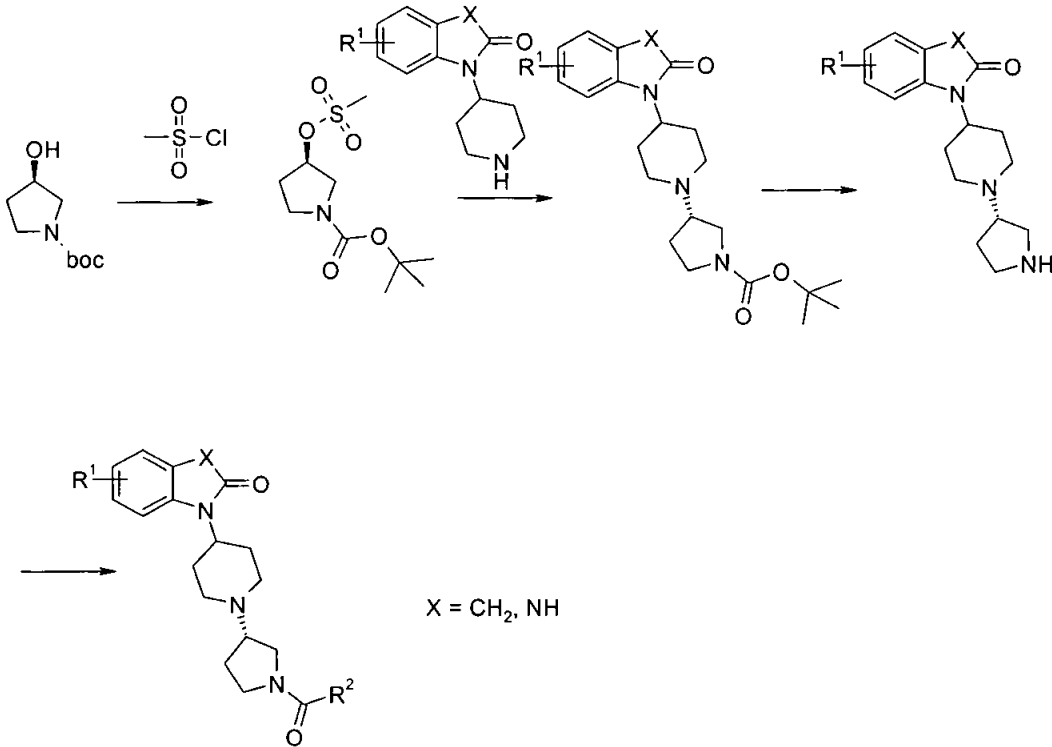
Esquema 2 (Ejemplo 6–9)



5 Esquema 3: Ejemplos 12–13

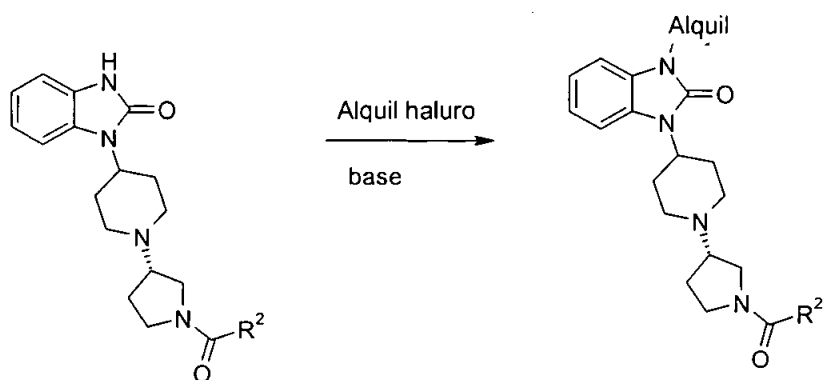


Esquema 4 (Ejemplos 14, 15, 17–23, 25, 26, 28, y 29)

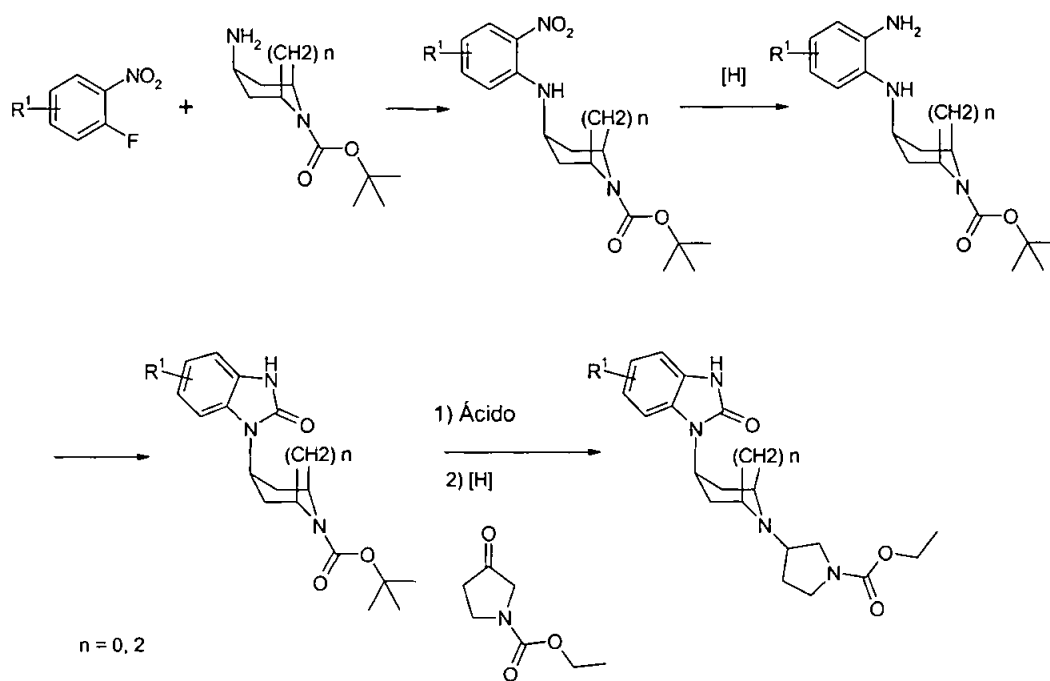


5

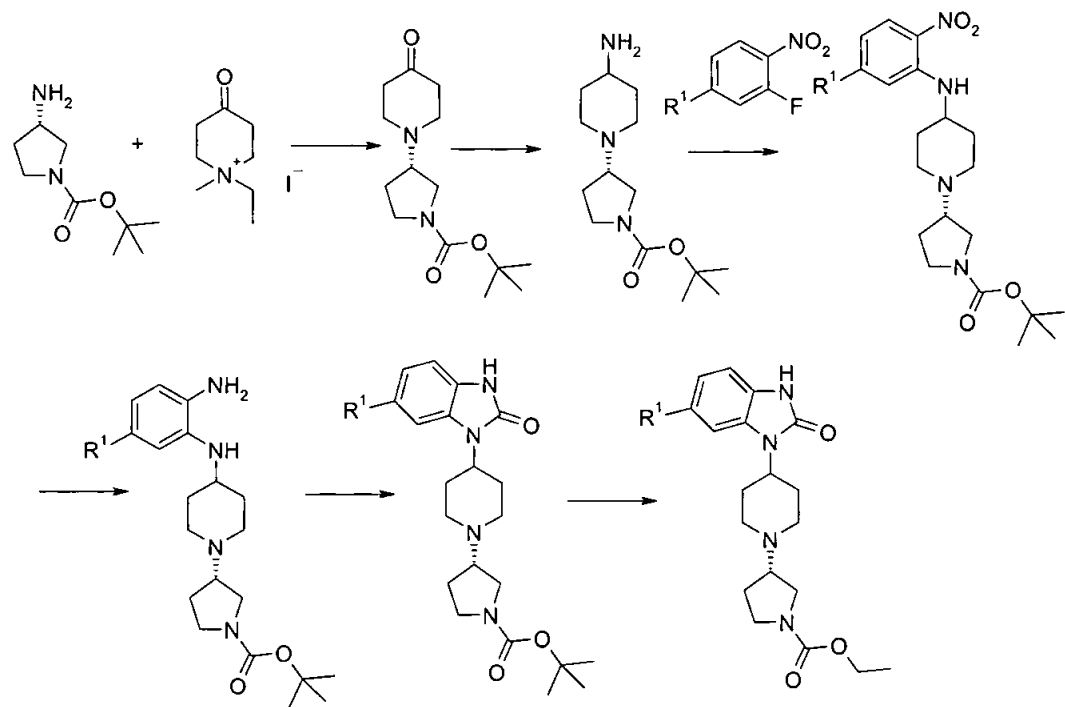
Esquema 5 (Ejemplo 24)



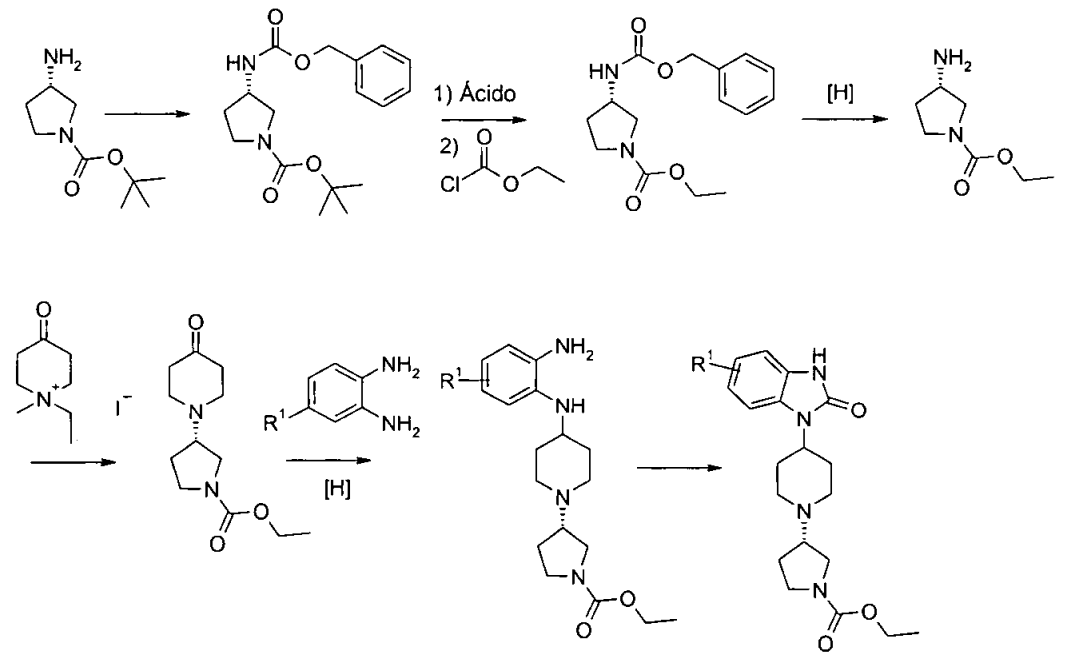
Esquema 6 (Ejemplos 30–40)



Esquema 7 (Ejemplos 41–42)



Esquema 8 (Ejemplo 43–49)



5

Evaluación Biológica
Ensayo FLIPR™ para la movilización del calcio en M1 humano, M1 de rata, M3 humano y M5 humano

La actividad del compuesto en la presente invención (EC_{50} o IC_{50}) fue medida usando un ensayo de imágenes basado en placas de 384 pocillos que monitorea la liberación de Ca^{2+} intracelular inducida por fármacos en las células completas. La activación de hM1 (receptor Muscarínico humano subtipo 1, acceso al banco de genes NM_000738), rM1 (receptor Muscarínico de rata subtipo 1, acceso al banco de genes NM_080773), hM3 (receptor Muscarínico humano subtipo 3, acceso al banco de genes NM_000740) y hM5 (receptor Muscarínico humano subtipo 5, acceso al banco de genes NM_0121258), receptores expresados en células CHO (células de ovario de hamster chino, ATCC) fue cuantificada en un instrumento Molecular Devices FLIPR IITM como un aumento en la señal de fluorescencia. La inhibición de hM3 y hM5 por los compuestos fue determinada por la disminución en la señal de fluorescencia en respuesta a la activación de 20 nM de carbacol.

Las células CHO fueron plaqueadas en placas de 384 pocillos recubiertas con polilisina negra (Costar) a 8000 células/pocillo/50 μ l durante 24 horas o 4000 células/pocillo durante 48 horas en un incubador humidificado (5% CO_2 y 37°C) en medio DMEM/F12 sin agente de selección. Antes del experimento el medio de cultivo celular fue eliminado de las placas por inversión. Una solución de carga de 30 μ l de una solución salina balanceada de Hank, 10 mM Hepes y 2.5 mM Probenicid a pH 7.4 (Cat no. 311-520-VL, Wisent) con 2 μ M de un colorante indicador de calcio (FLUO-3AM, Molecular Probes F14202) fue añadida a cada pocillo. Las placas fueron incubadas a 37°C durante 60 minutos antes de comenzar el experimento. La incubación fue terminada mediante el lavado de las células cuatro veces en buffer de ensayo, dejando un residual de 25 μ l de buffer por pocillo. Las placas de células fueron luego transferidas al FLIPR, listas para la adición de los compuestos.

El día del experimento, el carbacol y los compuestos fueron diluidos en tres veces el rango de concentración (dilución serial de 10 puntos) para la adición mediante el instrumento FLIPR. Para todos los ensayos de calcio, una lectura de línea base fue tomada durante 30 segundos seguida por la adición de 12.5 μ l (25 μ l para hM1 y rM1) de los compuestos, resultando en un volumen total del pocillo de 37.5 μ l (50 μ l para hM1 y rM1). Los datos fueron recogidos cada 1.6 segundos durante 300 segundos. Para hM3 y hM5, 12.5 μ l adicionales de carbacol (20 nM final) fueron añadidos a 300 segundos. Después de esta adición de carbacol (produciendo un volumen final de 50 μ l), el FLIPR continuó recogiendo datos cada 2 segundos durante 240 segundos. La emisión de fluorescencia fue leída usando 1 filtro (emisión 520-545 nm) mediante el FLIPR a bordo de la cámara CCD.

Los datos de rendimiento de la movilización del calcio fueron calculados como la unidad de fluorescencia relativa máxima (RFU) menos el valor mínimo para el compuesto y el marco de lectura del agonista (excepto para hM1 y rM1 usando solamente la RFU máxima). Los datos fueron analizados usando ajustes sigmoides de un programa de ajuste de curvas no lineal (XLfit versión 5.0.6 de ID Business Solutions Limited, Guildford, UK). Todos los valores EC₅₀ e IC₅₀ son reportados como las medias aritméticas $\pm$ el error estándar del promedio de 'n' experimentos independientes. Usando los ensayos anteriormente mencionados, la IC₅₀ y EC₅₀ hacia los receptores hM1, ratM1, hM3 y hM5 humanos para la mayoría de los compuestos es medida para que esté en el rango 1–30000 nM. El E_{max} (efecto máximo, inhibición antagonista o agonismo) hacia los receptores humanos hM1, ratM1, hM3 y hM5 humanos para la mayoría de los compuestos es medido para estar en el rango de 0–110 %.

15 **Unión de GTP γ S al receptor hM2**

Las membranas producidas a partir de células de ovario de hamster chino (CHO) que expresan el receptor M2 humano clonado (receptor Muscarínico humano subtipo 2, acceso al banco de genes NM_000739) fueron obtenidas de Perkin–Elmer (RBHM2M). Las membranas fueron descongeladas a 37 °C, pasadas 3 veces a través de una aguja despuntada calibre 23, diluidas en el buffer de unión GTP γ S (50 mM Hepes, 20 mM NaOH, 100 mM NaCl, 1 mM EDTA, 5 mM MgCl₂, pH 7.4, 100 μ M DTT). Los EC₅₀, IC₅₀ y E_{max} de los compuestos de la invención fueron evaluados a partir de las curvas de dosis-respuesta de 10 puntos (tres veces el rango de concentración) hechas en 60 μ l en placas de superficie de unión no específica de 384 pocillos (Corning). Diez microlitros de las placas de curvas dosis-respuesta (5X concentración) fueron transferidos a otra placa de 384 pocillos que contiene lo siguiente: 10 μ g de membranas hM2, 500 μ g de perlas Flashblue (Perkin–Elmer) y GDP en un volumen de 25 μ l. 15 μ l adicionales que contienen 3.3X (55000 dpm) de GTP γ ³⁵S (0.4 nM final) fueron añadidos a los pocillos resultando en un volumen por pocillos total de 50 μ l. Las uniones de [³⁵S]GTP γ S estimuladas basal y máxima fueron determinadas en ausencia y presencia de 30 μ M de agonista de acetilcolina. Las mezclas de las membranas/perlas fueron preincubadas durante 15 minutos a temperatura ambiente con 25 μ M GDP antes de la distribución en las placas (12.5 μ M final). El inverso de la estimulación inducida por acetilcolina (2 μ M final) de la unión de [³⁵S]GTP γ S fue usado para ensayar las propiedades antagonistas (IC₅₀) de

los compuestos. Las placas fueron incubadas durante 60 minutos a temperatura ambiente con agitación, luego centrifugadas a 2000rpm durante 5 minutos. Las radioactividades (cpm) fueron contadas en un Trilux (Perkin–Elmer).

Los valores de EC_{50} , IC_{50} y E_{max} fueron obtenidos usando ajustes sigmoides de un programa de ajuste de curvas no lineal (XLfit versión 5.0.6 de ID Business Solutions Limited, Guildford, UK) de por ciento de unión de [^{35} S]GTP γ S estimulado vs. log(ligando molar).

Todos los valores de EC_{50} e IC_{50} son reportados como las medias aritméticas $\pm$ el error estándar del promedio de 'n' experimentos independientes. Basado en los ensayos anteriores, el EC_{50} hacia los receptores M2 humanos para la mayoría de los compuestos de la invención es medido para que esté en el rango de entre 200 y >30000 nM. Los E_{max} (efecto máximo, inhibición antagonista o agonismo) hacia los receptores M2 humanos para la mayoría de los compuestos de la invención fueron medidos que estuvieran estar en el rango de alrededor de 0–120 %. La IC_{50} fue la concentración del compuesto de la invención a la cual 50% de inhibición de la estimulación de la unión de [^{35} S]GTP γ S a la acetilcolina fue observado. La IC_{50} hacia los receptores M2 humanos para la mayoría de los compuestos de la invención fue medida para que estuviera en el rango de entre 40 y >90000 nM.

Unión de GTP γ S al receptor HM4

Las membranas producidas a partir de células de ovario de hamster chino (CHO) que expresan el receptor M4 humano clonado (receptor Muscarínico humano subtipo 4, acceso al banco de genes NM_000741) fueron obtenidos de Perkin–Elmer (RBHM4M). Las membranas fueron descongeladas a 37 °C, pasadas 3 veces a través de una aguja despuntada calibre 23, diluidas en el buffer de unión GTP γ S (50 mM Hepes, 20 mM NaOH, 100 mM NaCl, 1 mM EDTA, 5 mM MgCl₂, pH 7.4, 100 μ M DTT). Los EC_{50} , IC_{50} y E_{max} de los compuestos de la invención fueron evaluados a partir de las curvas de dosis-respuesta de 10 puntos (tres veces el rango de concentración) hechas en 60 μ l en placas de superficie de unión no específica de 384 pocillos (Corning). Diez microlitros de las placas de curvas dosis-respuesta (5X concentración) fueron transferidos a otra placa de 384 pocillos que contiene lo siguiente: 10 μ g de membranas hM4, 500 μ g de perlas Flashblue (Perkin–Elmer) y GDP en un volumen de 25 μ l. 15 μ l adicionales que contienen 3.3X (55000 dpm) de

GTP γ ³⁵S (0.4 nM final) fueron añadidos a los pocillos resultando en un volumen por pocillos total de 50 μ l. Las uniones [³⁵S]GTP γ S estimuladas basal y máxima fueron determinadas en ausencia y presencia de 30 μ M de agonista de acetilcolina. Las mezclas de las membranas/perlas fueron preincubadas durante 15 minutos a temperatura ambiente con 40 μ M GDP antes de la distribución en las placas (20 μ M final). El inverso de la estimulación inducida por acetilcolina (10 μ M final) de la unión de [³⁵S]GTP γ S fue usado para ensayar las propiedades antagonistas (IC₅₀) de los compuestos. Las placas fueron incubadas durante 60 minutos a temperatura ambiente con agitación, luego centrifugadas a 2000rpm durante 5 minutos. Las radioactividades (cpm) fueron contadas en un Trilux (Perkin–Elmer).

Los valores de EC₅₀, IC₅₀ y E_{max} fueron obtenidos usando ajustes sigmoides de un programa de ajuste de curvas no lineal (XLfit versión 5.0.6 de ID Business Solutions Limited, Guildford, UK) de por ciento de unión de [³⁵S]GTP γ S estimulado vs. log(ligando molar).

Todos los valores de EC₅₀ e IC₅₀ son reportados como las medias aritméticas $\pm$ el error estándar del promedio de 'n' experimentos independientes. Basado en los ensayos anteriores, el EC₅₀ hacia los receptores M4 humanos para la mayoría de los compuestos de la invención es medido para que esté en el rango de entre 300 y >30000 nM. Los E_{max} (efecto máximo, inhibición antagonista o agonismo) hacia los receptores M4 humanos para la mayoría de los compuestos de la invención fueron medidos para que estuvieran en el rango de alrededor de 0–120 %. La IC₅₀ fue la concentración del compuesto de la invención a la cual 50% de inhibición de la estimulación de la unión de [³⁵S]GTP γ S a la acetilcolina fue observado. La IC₅₀ hacia los receptores M4 humanos para la mayoría de los compuestos de la invención fue medida para que estuviera en el rango de entre 3000 y >30000 nM.

Algunas propiedades biológicas de algunos compuestos de la invención medidas usando uno o más ensayos descritos anteriormente son enumeradas en la Tabla 1 a continuación. Los números de Ejemplos de la Tabla 1 corresponden a los números de Ejemplos de la sección de Ejemplos a continuación.

Tabla 1

Ejemplo No	hM1 EC50 (nM)	hM2 EC50 (nM)	hM3 EC50 (nM)	hM4 EC50 (nM)	hM5 EC50 (nM)
Ejemplo 10	286.3				
Ejemplo 11	611.8				
Ejemplo 12	2688.0				
Ejemplo 13	113.0	3542	>40000	>30000	>40000
Ejemplo 16	129.8	3287	>40000	>30000	>40000
Ejemplo 19	9.6	245	2077	577	833
Ejemplo 21	1180.0				
Ejemplo 22	37.9	>30000	49180	>30000	49180
Ejemplo 24	203.0	>30000	>40000	>30000	>40000
Ejemplo 26	30.8	7449	>40000	>30000	341
Ejemplo 29	3.5	1750	2500	>30000	708
Ejemplo 30	517.5				
Ejemplo 35	4.5	>30000	5962	>30000	905
Ejemplo 36	40.8	4645	>>40000	>30000	>40000
Ejemplo 37	0.6				
Ejemplo 38	7.9				
Ejemplo 39	21.9				
Ejemplo 40	2.6	>3333	622	>10000	59
Ejemplo 41	3.4	>3333	2682	>30000	534
Ejemplo 42	3.0	1204		10000	

Modelo de Hiperalgnesia Térmica inducida por FCA en Rata (Profético)

Veinticuatro horas antes de la prueba, las ratas son llevadas al laboratorio de experimentación. Las ratas son colocadas en una cámara de plexiglass con 2% de isoflurano a una tasa de flujo de 0.8–1L/h con oxígeno, durante aproximadamente 60–90 segundos, hasta que una profundidad media ligera de anestesia es alcanzada. Un volumen de 25µl de FCA es inyectado en el espacio subcutáneo del aspecto dorsal de la pata trasera izquierda, en el centro de las almohadillas. Esto crea una inflamación, con acompañamiento de edema y enrojecimiento, así como hiperalgnesia, la que es completamente desarrollada dentro de 24 horas, y permanece estable durante semanas. Para evaluar el grado de hiperalgnesia, los animales son colocados en una superficie de cristal, y una fuente de calor es enfocada sobre la superficie plantar de la pata afectada. El tiempo desde la iniciación del calor hasta que el animal retira la pata es anotado. Una disminución en la Latencia de Retiro de la Pata (PWL) relativa a los animales naive indica un estado hiperalgésico.

Generalmente, un experimento consiste en 5 grupos. Un grupo es naive y sirve como control de línea base. Los otros 4 grupos reciben la inyección de FCA. Uno de los 4 grupos sirve como el control del vehículo y el otro recibe tratamiento con fármacos.

El fármaco o vehículo es administrado 24 h después de la inoculación de FCA. Las ratas son colocadas otra vez en su jaula durante 30min, y luego, colocadas en los aparatos plantares durante 30 min adicionales para la habituación. El tiempo total de prueba después de la administración del fármaco está basado en la Tmax. El grado de efecto inverso (hiperalgnesia por calor) es medido por la capacidad de un fármaco de regresar a los niveles normales (PWL naive).

El significado estadístico es determinado usando ANOVA de una vía sobre datos brutos seguido por una prueba t post-hoc de Holm-Sidak. El nivel del significado estadístico es establecido a $p \leq 0.05$. Los datos brutos son normalizados usando la siguiente fórmula: % antihiperalgnesia = $(PWL(dosis) - PWL(vehículo)) / (PWL(naive) - PWL(vehículo)) \times 100$. Los datos son expresados como promedio $\pm$ SEM.

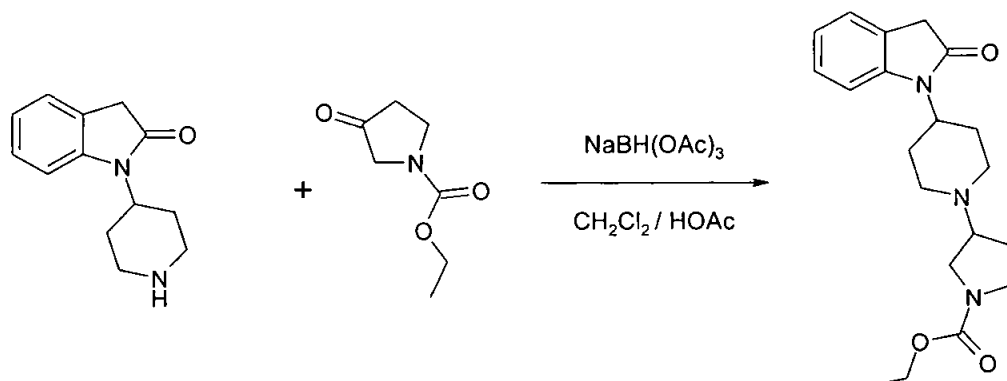
Una combinación que contiene un compuesto de la presente invención y morfina en una proporción predeterminada (por ejemplo, 0.64:1) puede ser probada usando este modelo instantáneo. Los fármacos de combinación pueden ser

administrados a las ratas de manera subcutánea, oral o por combinación de las mismas, simultánea o secuencialmente. Los resultados (expresados como ED₅₀) para la combinación pueden ser comparados con los resultados obtenidos singularmente para el compuesto de la presente invención y morfina en un rango de dosificación igual o similar. Si el ED₅₀ de la combinación es significativamente menor que el ED₅₀ teórico calculado basado en el ED₅₀ medido usando el compuesto de la invención y morfina singularmente, entonces una sinergia para la combinación es indicada.

10 **EJEMPLOS**

La invención será descrita adicionalmente en más detalle por los siguientes Ejemplos los cuales describen los métodos mediante los cuales los compuestos de la presente invención pueden ser preparados, purificados, analizados y probados biológicamente, y los cuales no deben ser interpretados como limitativos de la invención.

Ejemplo 1. etil 3-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato



20

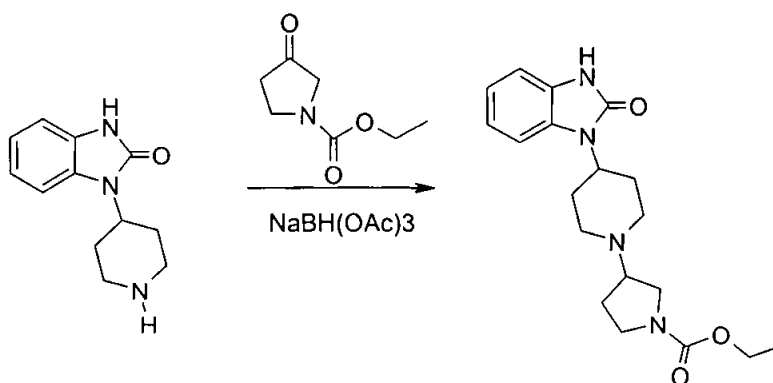
1-Piperindin-4-il-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (216.3 mg, 1 mmol), etil 3-oxopirrolidina-1-carboxilato (157 mg, 1 mmol) y triacetoborohidruro de sodio (424 mg, 2 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) y ácido acético (0.5 ml) fueron agitados a TA durante la noche. La mezcla de reacción fue lavada con solución de NaOH 1M. La fase orgánica fue recogida y la fase acuosa fue extraída con CH₂Cl₂ (2x). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO₄, filtradas, y concentradas *al vacío*. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash, eluyendo con un gradiente de 1:3 EtOAc/hexano a 1:2 EtOAc/hexano para dar un sólido blanco (237

25

mg, 66% de rendimiento). El sólido fue purificado nuevamente por HPLC de fase inversa (gradiente 10–30% CH₃CN en H₂O que contiene 0.1% de ácido trifluoroacético) para dar un sólido blanco como la sal de TFA. ¹H NMR (400 MHz, METANOL-D₄): δ ppm 1.26 (t, *J* = 7.13 Hz, 3 H), 2.04 (d, *J* = 17.58 Hz, 2 H), 2.11–2.30 (m, 1 H), 2.41–2.57 (m, 1 H), 2.78–2.97 (m, 2 H), 3.18–3.35 (m, 3 H), 3.37–3.50 (m, 1 H), 3.55 (s, 2 H), 3.63–3.82 (m, 3 H), 3.84–4.04 (m, 2 H), 4.14 (q, *J* = 7.10 Hz, 2 H), 4.44 (t, *J* = 12.01 Hz, 1 H), 7.05 (t, *J* = 7.52 Hz, 1 H), 7.14 (d, *J* = 7.81 Hz, 1 H), 7.27 (t, *J* = 8.30 Hz, 2 H).

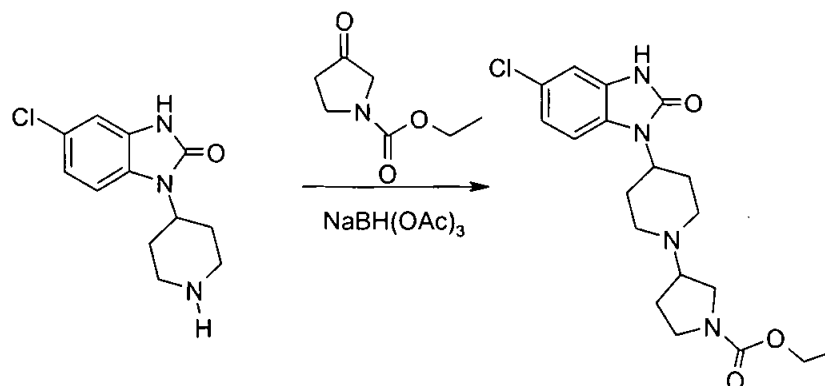
10

Ejemplo 2. Etil 3-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato



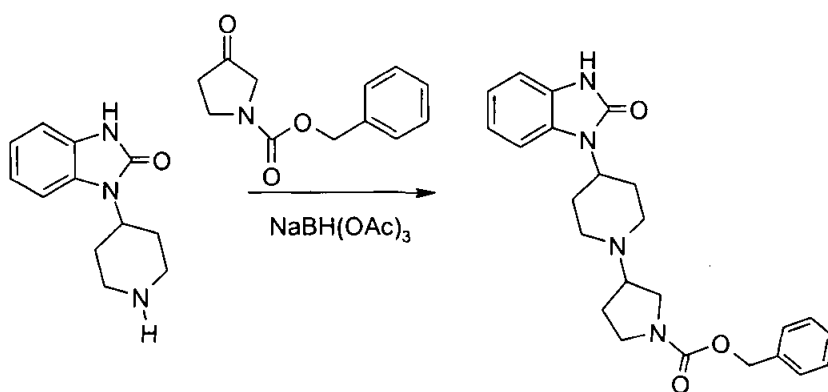
Si siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el compuesto del título fue preparado a partir de 1-piperidin-4-il-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona y etil 3-oxopirrolidina-1-carboxilato. ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D): δ ppm 1.24 (t, *J* = 7.03 Hz, 3 H), 1.65 – 2.01 (m, 3 H), 2.06 – 2.15 (m, 1 H), 2.20 (q, *J* = 6.90 Hz, 2 H), 2.39 – 2.56 (m, 2 H), 2.73 – 2.93 (m, 1 H), 3.00 (d, *J* = 10.16 Hz, 1 H), 3.06 – 3.24 (m, 2 H), 3.23 – 3.41 (m, 1 H), 3.40 – 3.85 (m, 2 H), 4.12 (q, *J* = 6.90 Hz, 2 H), 4.27–4.51 (m, 1 H), 6.95 – 7.16 (m, 3 H), 7.19 – 7.33 (m, 1 H), 10.36 (s, 1 H). MS: 359.3 (M+1).

Ejemplo 3. Etil 3-[4-(5-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato



Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el compuesto del título
 fue preparado a partir de 5-cloro-1-(4-piperidil)-2-benzimidazolinona hidrocloreuro
 (251.7 mg, 1 mmol), etil 3-oxopirrolidina-1-carboxilato (157 mg, 1 mmol). Etil 3-[4-
 5 (5-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-
 carboxilato fue obtenido como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, METANOL-D₄):
 δ ppm 1.24 (t, J = 7.03 Hz, 3 H), 1.97–2.14 (m, 2 H), 2.17–2.35 (m, 1 H), 2.41–2.59
 (m, 1 H), 2.69–2.94 (m, 2 H), 3.19–3.51 (m, 3 H), 3.56–3.83 (m, 4 H), 3.85–4.03 (m,
 2 H), 4.11 (q, J = 7.10 Hz, 2 H), 4.47–4.68 (m, 1 H), 7.00 (dd, J = 8.40, 1.95 Hz, 1 H),
 10 7.05 (d, J = 1.95 Hz, 1 H), 7.24 (d, J = 8.40 Hz, 1 H).

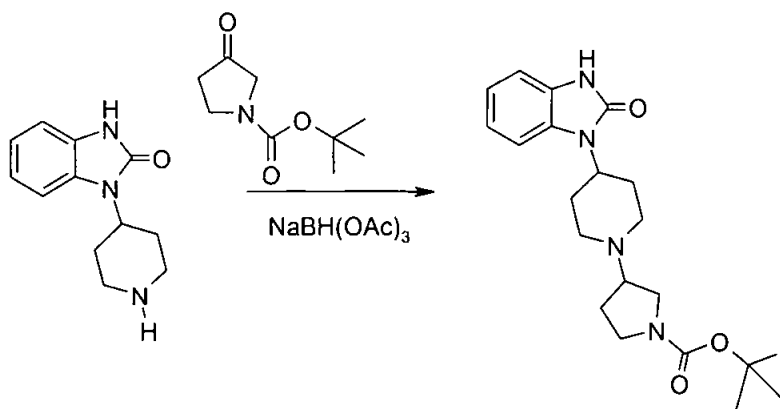
Ejemplo 4. Bencil 3-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato



15 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el compuesto del título fue
 preparado a partir de 1-piperidin-4-il-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona y bencil
 3-oxopirrolidina-1-carboxilato. ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D): δ ppm 1.74
 – 2.08 (m, 3 H), 2.09 – 2.30 (m, 3 H), 2.36 – 2.56 (m, 2 H), 2.78 – 3.07 (m, 2 H), 3.16

(d, $J=10.94$ Hz, 1 H), 3.23 (q, $J=9.50$ Hz, 1 H), 3.32 – 3.43 (m, 1 H), 3.59 – 3.85 (m, 2 H), 4.32 – 4.44 (m, 1 H), 5.15 (s, 2 H), 6.99 – 7.16 (m, 3 H), 7.21 – 7.43 (m, 6 H), 10.21 (s, 1 H). MS (M+1): 420.95

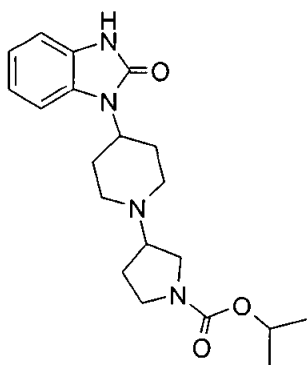
5 **Ejemplo 5. *t*-Butil 3-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato**



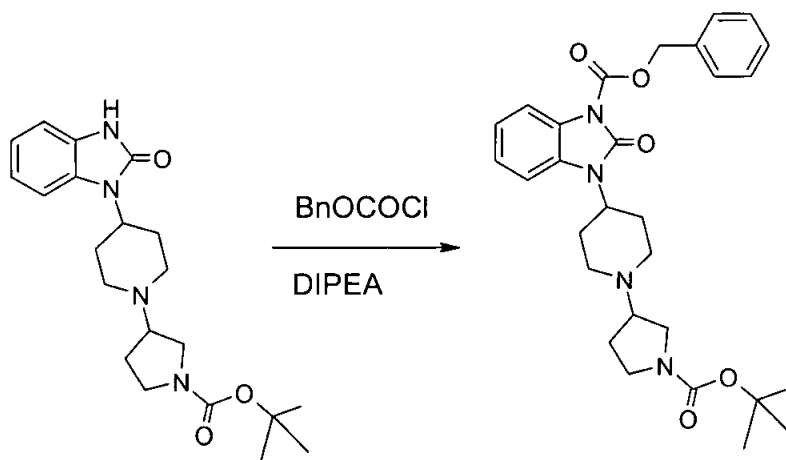
10 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el compuesto del título fue preparado a partir de 1-piperidin-4-il-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona y *tert*-butil 3-oxopirrolidina-1-carboxilato. ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*D*): δ ppm 1.47 (s, 9 H), 1.65 (s, 2 H), 1.85 (s, 2 H), 2.00 – 2.32 (m, 3 H), 2.37 – 2.59 (m, 2 H), 2.76 – 2.93 (m, 1 H), 3.02 (d, $J=12.30$ Hz, 1 H), 3.06 – 3.22 (m, 2 H), 3.23 – 3.37 (m, 1 H), 3.52 (3.63) (m, 1 H), 3.72 (4.38) (m, 1 H), 7.01 – 7.14 (m, 3 H), 7.27 (s, 1 H), 9.04 (s, 1 H). MS (M+1): 386.97

15

Ejemplo 6. Isopropil 3-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato

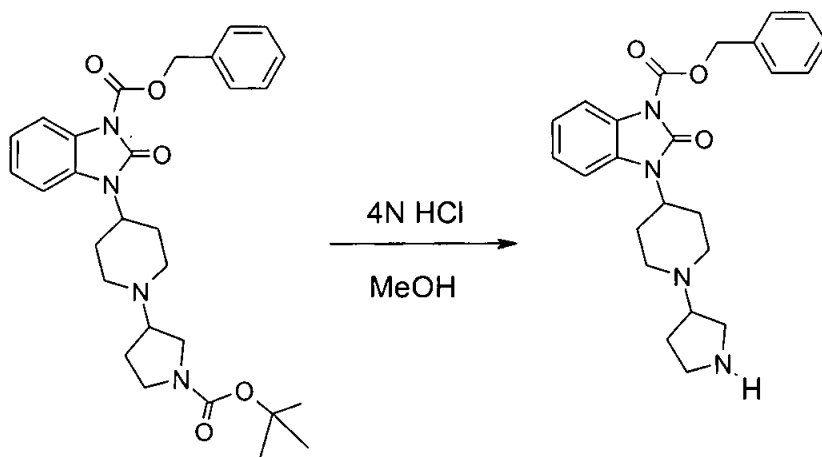


Paso A. La preparación de bencil 3-{1-[1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il]piperidin-4-il}-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxilato



Bencil cloroformato (450 μ l, 3.15 mmol) fue añadido a una solución de t-Butil 3-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato (1.11 g, 2.87 mmol), diisopropiletilamina (0.70 mL) en diclorometano (15 mL) a temperatura ambiente y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. Bencil cloroformato (300 μ l, 2.10 mmol) y diisopropiletilamina (0.30 mL) fueron añadidos, y la mezcla fue agitada durante otras 4 h. El tratamiento final y la purificación usual en HPLC-prep (pH alto) proporcionaron el producto intermedio deseado (780 mg). MS (M+1): 521.16.

Paso B. La preparación de bencil 2-oxo-3-(1-pirrolidin-3-ilpiperidin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxilato

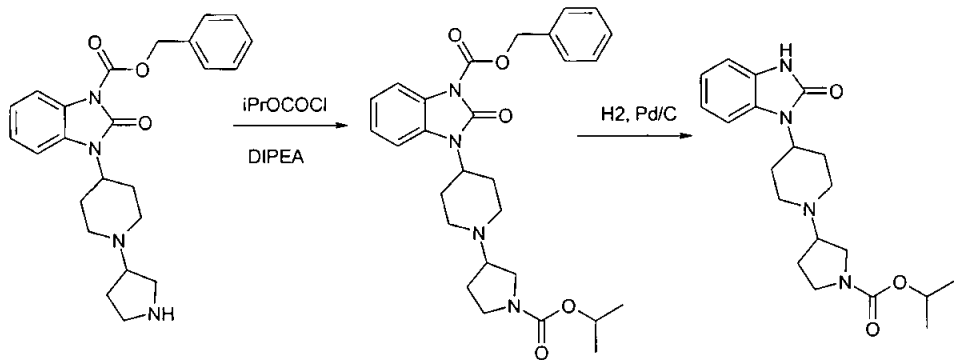


15

El producto intermedio (780 mg) del Paso A fue disuelto en metanol (30 mL) y HCl 4N (6 mL, en dioxano) fue añadido. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. La eliminación de los solventes proporcionó el producto intermedio de pirrolidina como su sal de HCl (730 mg). MS (M+1): 420.97.

5

Paso C. La preparación de Isopropil 3-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato

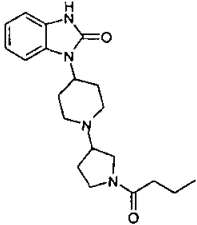
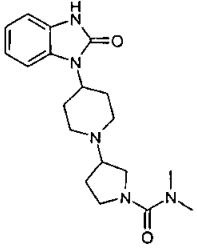
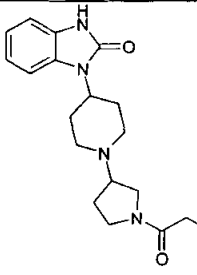


10 1 M isopropil cloroformato (0.35 mL, 0.35 mmol, en tolueno) fue añadido a una solución del producto intermedio de pirrolidina (134 mg, 0.273 mmol), y diisopropiletilamina (0.2 mL) en diclorometano (8 mL). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente, el tratamiento usual proporcionó el producto intermedio (130 mg). MS (M+1): 506.98.

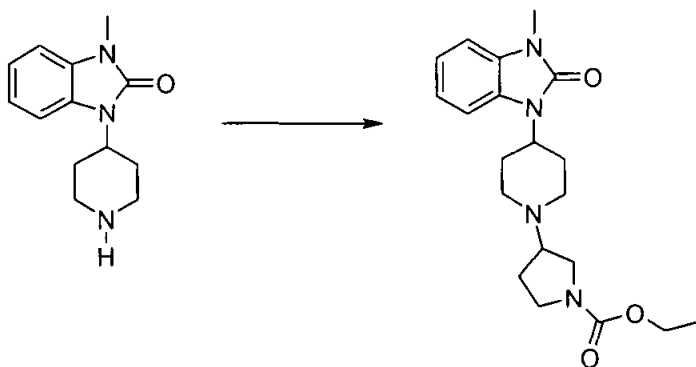
15 La hidrogenolisis del producto intermedio anterior (130 mg) fue realizada en MeOH, 20 mg 10% Pd/C, H₂ (25 psi), HCl 4 N en dioxano (1 mL) durante 1 h. La eliminación del catalizador y del solvente dio el producto crudo, el cual fue purificado en HPLC-prep (pH alto). La base libre fue convertida a sal de HCL (73 mg). ¹H NMR (400 MHz, METANOL-D₄): δ ppm 1.25 (d, *J*=6.25 Hz, 6 H), 2.08 (s, 2 H), 2.25 (s, 1 H), 2.48 (d, *J*=6.25 Hz, 1 H), 2.75 – 3.04 (m, 2 H), 3.29 – 3.50 (m, 3 H), 3.49 – 3.86 (m, 5 H), 3.95 (s, 2 H), 4.42 – 4.69 (m, 1 H), 6.80 – 7.19 (m, 3 H), 7.43 (s, 1 H). MS (M+1): 373.00

Tabla 1. El ejemplo 7–9 fue preparado usando un método similar al del Ejemplo 6

Estructura (Ejemplo)	Nombre	NMR
----------------------	--------	-----

 (7)	1-[1-(1-butirilpirrolidin-3-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona	1H NMR (400 MHz, METANOL-D4) δ ppm 0.90 – 1.01 (m, 3 H), 1.54 – 1.70 (m, 2 H), 1.73 – 2.00 (m, 3 H), 2.15 – 2.43 (m, 5 H), 2.46 – 2.62 (m, 2 H), 2.93 – 3.37 (m, 4 H), 3.44 – 3.56 (m, 1 H), 3.65 – 3.78 (m, 1 H), 3.79 – 3.92 (m, 1 H), 4.32 (t, $J=11.72$ Hz, 1 H), 6.99 – 7.09 (m, 3 H), 7.29 – 7.37 (m, 1 H) MS (M+1): 357.3
 (8)	N,N-dimetil-3-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxamida	1H NMR (400 MHz, METANOL-D4) δ ppm 1.68 – 1.84 (m, 3 H), 2.11 – 2.35 (m, 3 H), 2.45 – 2.60 (m, 2 H), 2.84 (s, 6 H), 2.85 – 2.95 (m, 2 H), 3.08 (d, $J=10.16$ Hz, 1 H), 3.22 (d, $J=11.72$ Hz, 1 H), 3.32 (d, $J=9.38$ Hz, 1 H), 3.40 – 3.53 (m, 2 H), 3.56 – 3.65 (m, 1 H), 4.22 – 4.37 (m, 1 H), 6.96 – 7.09 (m, 3 H), 7.36 (dd, $J=7.03, 2.34$ Hz, 1 H) MS (M+1): 358.3
 (9)	1-[1-[1-(3-metilbutanoil)pirrolidin-3-il]piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona	1H NMR (400 MHz, METANOL-D4) δ ppm 0.90 – 0.99 (m, 6 H), 1.73 – 1.94 (m, 3 H), 1.95 – 2.16 (m, 1 H), 2.22 (t, $J=7.81$ Hz, 2 H), 2.25 – 2.42 (m, 1 H), 2.44 – 2.72 (m, 4 H), 3.16 – 3.45 (m, 4 H), 3.47 – 3.59 (m, 1 H), 3.64 – 3.83 (m, 1 H), 3.84 – 3.98 (m, 1 H), 4.28 – 4.46 (m, 1 H), 6.97 – 7.11 (m, 3 H), 7.26 – 7.37 (m, 1 H) MS (M+1): 371.3

Ejemplo 10. Etil 3-[4-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato

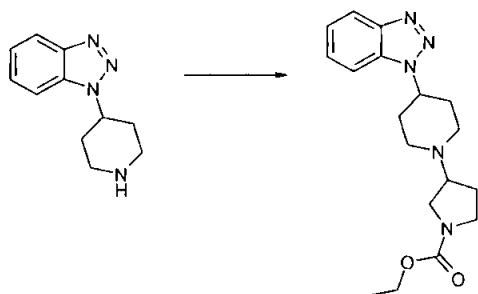


- 5 Siguiendo el procedimiento similar al del Ejemplo 1, el compuesto del título fue preparado a partir de 1-metil-3-piperidin-4-il-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona . 1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D): δ ppm 1.25 (t, $J=7.03$ Hz, 3 H), 1.74 –

1.88 (m, 3 H), 2.07 – 2.27 (m, 2 H), 2.36 – 2.53 (m, 2 H), 2.75 – 3.04 (m, 2 H), 3.05 – 3.24 (m, 2 H), 3.26–3.38 (m, 1 H), 3.40 (s, 3 H), 3.51 – 3.78 (m, 2 H), 4.13 (q, $J=7.03$ Hz, 2 H), 4.31 – 4.46 (m, 1 H), 6.91 – 7.00 (m, 1 H), 7.02 – 7.14 (m, 2 H), 7.25 – 7.32 (m, 1 H). MS: 373.3 (M+1).

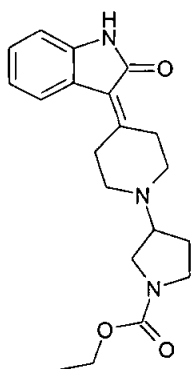
5

Ejemplo 11. etil 3-[4-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato

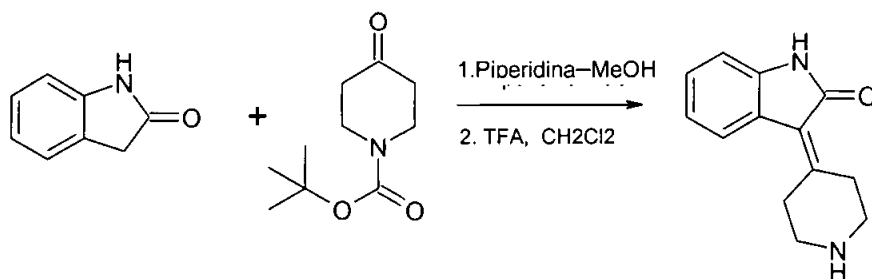


10 Siguiendo el procedimiento similar al del Ejemplo 1, el compuesto del título fue preparado a partir de 1-(4-piperidil)-1H-1,2,3-benzotriazol hidrocloreto (238.7 mg, 1 mmol), 1N-etoxicarbonil-3-pirrolidona (157 mg, 1 mmol). Etil 3-[4-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato fue obtenido como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, METANOL- D_4): δ ppm 1.25 (t, $J = 7.13$ Hz, 3 H), 1.73–2.00 (m, 1 H), 2.13–2.32 (m, 3 H), 2.34–2.65 (m, 4 H), 2.96–3.43 (m, 5 H), 3.60 (t, $J = 10.94$ Hz, 1 H), 3.69–3.84 (m, 1 H), 4.11 (q, $J = 7.03$ Hz, 2 H), 4.88–5.02 (m, 1 H), 7.34–7.47 (m, 1 H), 7.54 (t, $J = 7.71$ Hz, 1 H), 7.84 (d, $J = 8.40$ Hz, 1 H), 7.97 (d, $J = 8.40$ Hz, 1 H).

20 **Ejemplo 12. Etíl 3-[4-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-ilideno)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato**



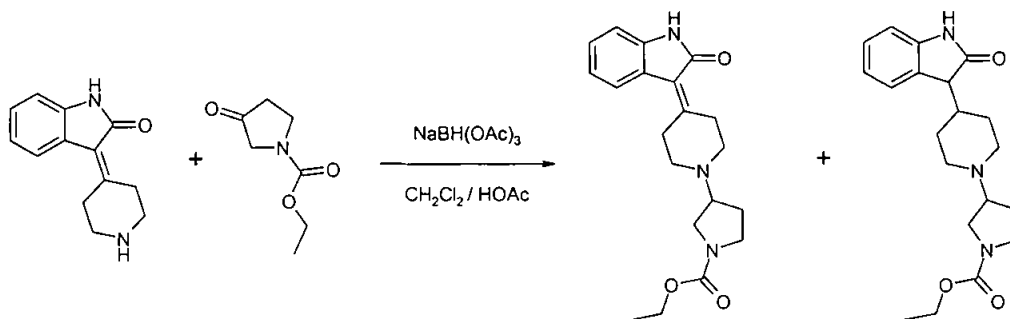
Paso A. La preparación de 3-piperidin-4-ilideno-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona



Oxindol (5 g, 37.6 mmol) y 1-Boc-4-piperidona (7.49 g, 37.6 mmol) en MeOH (100 ml) y piperidina (3.72 ml, 37.6 mmol) fueron calentados a reflujo durante 3 h, dejados enfriar hasta la temperatura ambiente, y el precipitado amarillo fue recogido. El filtrado fue concentrado *al vacío* hasta secarse, el residuo fue tratado con MeOH (10 mL), y el sólido fue recogido mediante filtración. Los sólidos amarillos fueron combinados y secados (10 g, 85.3%).

El producto intermedio sólido anterior (2g) fue disuelto en CH₂Cl₂ (100 mL), ácido trifluoroacético (6 mL) fue añadido y la reacción fue agitada durante 2 h. CH₂Cl₂ fue concentrado *al vacío* hasta secarse. El aceite incoloro fue obtenido y usado sin purificación.

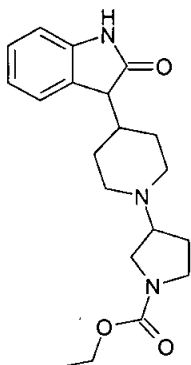
Paso B. La preparación de etil 3-[4-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-ilideno)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato



Si siguiendo el procedimiento similar al del Ejemplo 1, el compuesto del título fue preparado a partir de 3-piperidin-4-ilideno-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (136 mg, 0.637 mmol) y 1N-etoxicarbonil-3-pirrolidona (100 mg, 0.637 mmol). Etíl 3-[4-(5-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato fue obtenido como un sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, METANOL-D₄):

δ ppm 1.08–1.37 (m, 3 H), 1.65–1.96 (m, 1 H), 2.10–2.28 (m, 1 H), 2.46–3.85 (m, 16 H), 3.99–4.24 (m, 2 H), 6.84 (d, $J = 7.23$ Hz, 1 H), 6.90–7.07 (m, 1 H), 7.10–7.35 (m, 1 H), 7.61 (d, $J = 7.81$ Hz, 1 H).

5 **Ejemplo 13. Etil 3-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato**

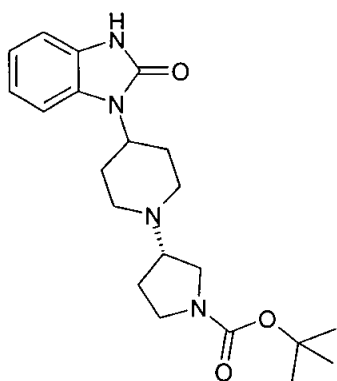


El compuesto del título fue preparado como un subproducto del Ejemplo 12, Paso B. Etil 3-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato fue obtenido como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, METANOL- D_4):

10 δ ppm 1.16–1.27 (m, 3 H), 1.70–2.16 (m, 5 H), 2.31–2.52 (m, 2 H), 2.95–3.17 (m, 2 H), 3.33–3.46 (m, 1 H), 3.48–3.68 (m, 4 H), 3.75–3.94 (m, 2 H), 4.11 (q, $J = 7.16$ Hz, 2 H), 5.47 (s, 1 H), 6.88 (d, $J = 7.62$ Hz, 1 H), 6.99–7.05 (m, 1 H), 7.22 (t, $J = 7.81$ Hz, 1 H), 7.29 (d, $J = 7.23$ Hz, 1 H).

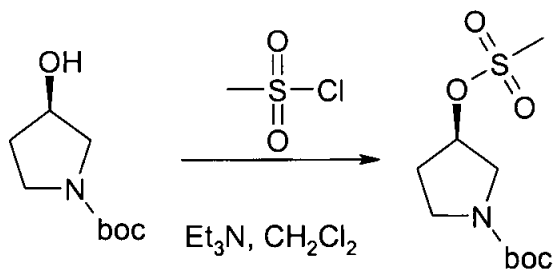
15

Ejemplo 14. Tert-Butil (3S)-3-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato



20

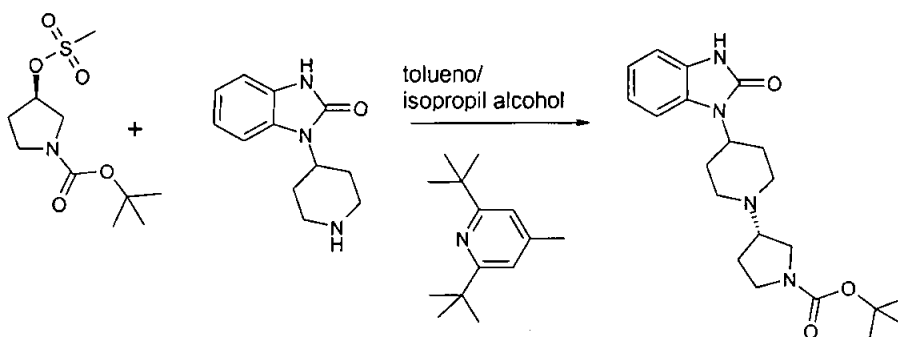
Paso A. La preparación de *tert*-butil (3*R*)-3-[(metilsulfonil)oxi]pirrolidina-1-carboxilato



- 5 A (R)-N-Boc-3-pirrolidinol (5g, 26.7mmol) en CH₂Cl₂ (10ml) a 0°C fue añadido Et₃N (4.12g, 40.7mmol), seguido por metilsulfonil cloruro (3.81g, 33.25 mmol) en 1ml de CH₂Cl₂ lentamente. La mezcla de reacción fue calentada hasta TA y agitada durante la noche. El crudo fue lavado con solución de NaHCO₃ sat. (1X), extraído con CH₂Cl₂ (3X), y secado sobre MgSO₄. Después de la filtración y la evaporación, el
- 10 residuo fue purificado por cromatografía en gel de sílice con 30% EtOAc/hexano para proporcionar el mesilato *tert*-butil (3*R*)-3-[(metilsulfonil)oxi]pirrolidina-1-carboxilato (4.26g, 60.2%).

Paso B. La preparación de *tert*-butil (3*S*)-3-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato

20



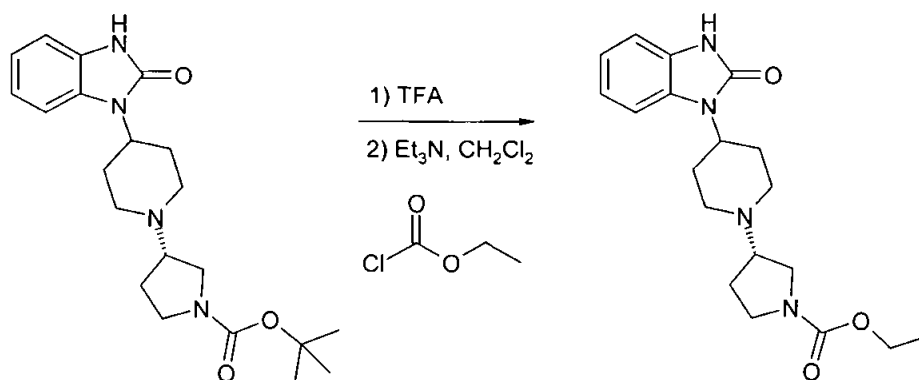
Una mezcla de *tert*-butil (3*R*)-3-[(metilsulfonil)oxi]pirrolidina-1-carboxilato (462.5mg, 1.74 mmol), 4-(2-ceto-1-bencimidazolinil)piperidina (250mg, 1.15 mmol), 4-metil-2,6-di-*tert*-butilpiridina (663 mg, 3.23 mmol) en 5 ml de tolueno y 1 ml de isopropil alcohol fue calentada a 100°C durante la noche. La mezcla de reacción fue

5 particionada entre CH₂Cl₂ /H₂O. La fase acuosa fue extraída adicionalmente con CH₂Cl₂ (X2). Los extractos combinados fueron secados con MgSO₄, filtrados y evaporados. El residuo fue purificado por HPLC a pH alto para proporcionar el compuesto del título (124 mg, 28%). *tert*-Butil (3*S*)-3-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato fue obtenido como un

10 sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, METANOL-D₄): δ ppm 1.42–1.93 (m, 11 H), 2.14–2.37 (m, 4 H), 2.44–2.61 (m, 2 H), 2.83–3.28 (m, 5 H), 3.47–3.58 (m, 1 H), 3.67 (t, *J* = 10.74 Hz, 1 H), 4.23–4.40 (m, 1 H), 6.99–7.13 (m, 3 H), 7.31–7.40 (m, 1 H)

Ejemplo 15. Etil (3*S*)-3-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato

15



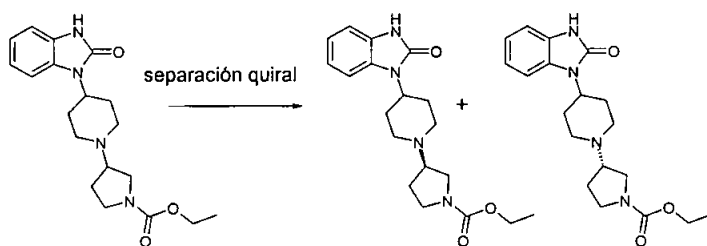
Una mezcla de *tert*-butil (3*S*)-3-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato (84 mg, 0.218 mmol) y ácido trifluoroacético (1ml) en 2ml de CH₂Cl₂ fue agitada a TA durante 2h. La mezcla de reacción fue evaporada hasta secarse y el crudo fue usado sin purificación. A esta amina en CH₂Cl₂ a -5°C fue añadido Et₃N (1ml) seguido por etilcloroformato (21.7 mg, 0.2 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a -5°C durante 10min, y luego fue

20 añadida agua para apagar la reacción. La mezcla de reacción fue particionada entre CH₂Cl₂ /H₂O. La fase acuosa fue extraída adicionalmente con CH₂Cl₂ (X2). Los extractos combinados fueron secado con MgSO₄, filtrados y evaporados. El residuo

25

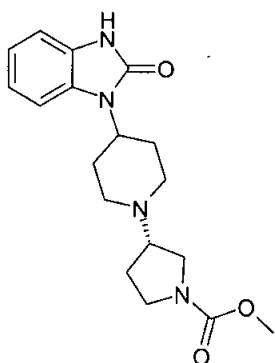
fue purificado por HPLC a pH alto para proporcionar el compuesto del título. Etil (3*S*)-3-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato fue obtenido como un sólido blanco. Tiempo de retención = 5.319min, K': 0.28 (columna Chiralpak OD, columna 4.6 x 250mm 40%Etanol/60%hexano, un solo pico). 1H NMR (400 MHz, METANOL-D₄): δ ppm 1.25 (t, *J* = 6.93 Hz, 3 H), 1.70–1.93 (m, 3 H), 2.14–2.35 (m, 3 H), 2.44–2.60 (m, 2 H), 2.88–3.10 (m, 2 H), 3.12–3.24 (m, 2 H), 3.26–3.40 (m, 1 H), 3.52–3.64 (m, 1 H), 3.67–3.79 (m, 1 H), 4.11 (q, *J* = 7.16 Hz, 2 H), 4.24–4.38 (m, 1 H), 6.99–7.10 (m, 3 H), 7.31–7.39 (m, 1 H)

10 **Ejemplo 16. Etil (3*R*)-3-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato**



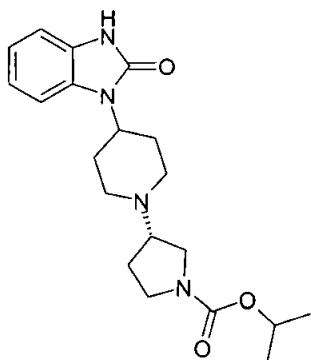
15 El sólido del ejemplo 2 fue resuelto por HPLC quiral usando la columna OD (gradiente 10% EtOH en hexano que contiene 0.1% de dietilamina) para dar dos enantiómeros como un sólido blanco. La estereoquímica del compuesto del título fue determinada por comparación de su tiempo de retención con el compuesto del ejemplo 15. La primera fracción fue el compuesto del título, y la segunda fracción fue la misma que la del Ejemplo 15. HPLC Tiempo de retención = 5.021min, K': 0.21 (columna Chiralpak OD, columna 4.6 x 250mm 40%Etanol&Metanol/60%hexano, un solo pico). 1H NMR (400 MHz, METANOL-D₄): δ ppm 1.25 (t, *J* = 6.93 Hz, 3 H), 1.70–1.93 (m, 3 H), 2.14–2.35 (m, 3 H), 2.44–2.60 (m, 2 H), 2.88–3.10 (m, 2 H), 3.12–3.24 (m, 2 H), 3.26–3.40 (m, 1 H), 3.52–3.64 (m, 1 H), 3.67–3.79 (m, 1 H), 4.11 (q, *J* = 7.16 Hz, 2 H), 4.24–4.38 (m, 1 H), 6.99–7.10 (m, 3 H), 7.31–7.39 (m, 1 H)

Ejemplo 17. Metil (3*S*)-3-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato



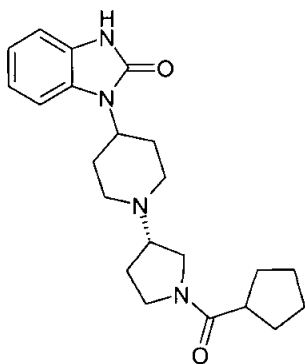
5 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 15, el compuesto del título fue preparado a partir de *tert*-butil (3*S*)-3-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato y metilclorocarbamato. ¹H NMR (400 MHz, METANOL-D₄): δ ppm 1.64–1.93 (m, 3 H), 2.11–2.35 (m, 3 H), 2.42–2.61 (m, 2 H), 2.85–3.08 (m, 2 H), 3.11–3.23 (m, 2 H), 3.24–3.40 (m, 1 H), 3.52–3.61 (m, 1 H), 3.63–3.77 (m, 4 H), 4.17–4.40 (m, 1 H), 6.91–7.12 (m, 3 H), 7.20–7.42 (m, 1 H). MS (M+1): 345.2

10 **Ejemplo 18. *iso*-Propil (3*S*)-3-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato**



15 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 15, el compuesto del título fue preparado a partir de *tert*-butil (3*S*)-3-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato e isopropilclorocarbamato (66% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, METANOL-D₄): δ ppm 1.19–1.29 (m, 6 H), 2.09 (s, 3 H), 2.40–2.56 (m, 1 H), 2.78–3.00 (m, 2 H), 3.16–3.46 (m, 5 H), 3.51–3.83 (m, 4 H), 3.87–4.05 (m, 2 H), 4.45–4.67 (m, 1 H), 6.95–7.16 (m, 3 H), 7.27–7.41 (m, 1 H).
20 MS (M+1): 373.3

Ejemplo 19. 1-{1-[(3S)-1-(ciclopentilcarbonyl)pirrolidin-3-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona



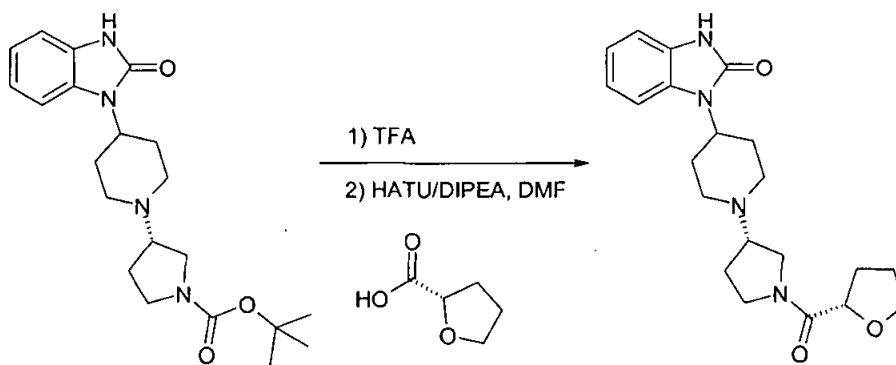
5

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 15, el compuesto del título fue preparado a partir de *tert*-butil (3S)-3-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato y ciclopentanocarbonilcloruro (45% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, METANOL-D₄): δ ppm 1.46–1.88 (m, 11 H), 2.13–2.32 (m, 3 H), 2.38–2.52 (m, 2 H), 2.80–2.91 (m, 1 H), 2.92–3.05 (m, 1 H), 3.09–3.32 (m, 4 H), 3.42–3.92 (m, 2 H), 4.13–4.32 (m, 1 H), 6.92–7.00 (m, 3 H), 7.24–7.31 (m, 1 H). MS (M+1): 383.3

10

Ejemplo 20. 1-(1-{(3S)-1-[(2S)-tetrahidrofuran-2-ilcarbonyl]pirrolidin-3-il}piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona

15



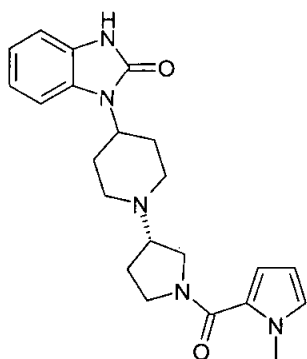
Una mezcla de *tert*-butil (3S)-3-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato (56.3 mg, 0.146 mmol) y ácido

20

trifluoroacético (1ml) en 2ml de CH₂Cl₂ fue agitada a TA durante 2h. La mezcla de

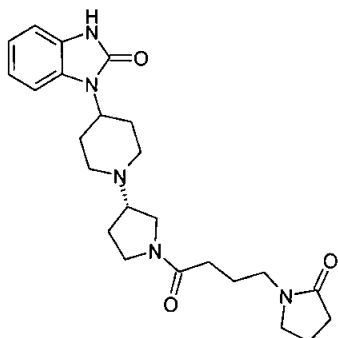
reacción fue evaporada hasta secarse y el crudo fue usado sin purificación. A esta amina y ácido (2S)-tetrahidrofuran-2-carboxílico (17 mg, 0.146 mmol) en DMF a TA fue añadido DIPEA (0.5ml) seguido por HATU (56 mg, 0.146 mmol). La mezcla fue agitada a TA durante 2 h. La reacción fue luego concentrada *al vacío* y el residuo fue diluido con salmuera. La fase acuosa fue extraída con CH₂Cl₂ (3X). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO₄, filtradas, y concentradas *al vacío*. El residuo fue purificado por HPLC a pH alto para proporcionar el compuesto del título. 1-(1-((3S)-1-((2S)-tetrahidrofuran-2-ilcarbonyl)pirrolidin-3-il)piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona fue obtenida como un sólido blanco (12.7 mg, 23% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, METANOL-D₄): δ ppm 1.35 (t, J = 5.86 Hz, 1 H), 1.81–2.70 (m, 7 H), 2.80–3.08 (m, 2 H), 3.13–4.12 (m, 11 H), 4.20–4.42 (m, 1 H), 4.54–4.73 (m, 2 H), 7.01–7.15 (m, 3 H), 7.44 (dd, J = 24.41, 5.27 Hz, 1 H). MS (M+1): 385.2

Ejemplo 21. 1-(1-((3S)-1-((1-metil-1H-pirrol-2-il)carbonyl)pirrolidin-3-il)piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona



Si siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 20, el compuesto del título fue preparado a partir de *tert*-butil (3S)-3-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato y ácido 1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (95% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, METANOL-D₄): δ ppm 1.97–2.16 (m, 2 H), 2.20–2.37 (m, 1 H), 2.47–2.64 (m, 1 H), 2.79–3.00 (m, 2 H), 3.17–3.46 (m, 2 H), 3.64–4.06 (m, 9 H), 4.09–4.32 (m, 1 H), 4.52–4.68 (m, 1 H), 6.03–6.15 (m, 1 H), 6.64 (d, J = 2.73 Hz, 1 H), 6.85 (s, 1 H), 6.97–7.20 (m, 3 H), 7.35 (d, J = 6.64 Hz, 1 H). MS (M+1): 394.2

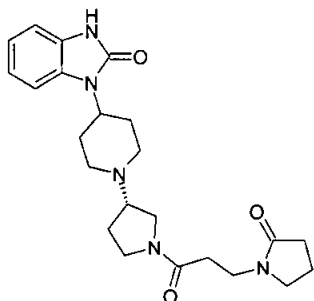
Ejemplo 22. 1-(1-((3S)-1-[4-(2-oxopirrolidin-1-il)butanoil]pirrolidin-3-il)piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona



- 5 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 20, el compuesto del título fue preparado a partir de *tert*-butil (3S)-3-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato y ácido 4-(2-oxopirrolidin-1-il)butanoico (49% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, METANOL-D₄): δ ppm 1.68–1.96 (m, 5 H), 1.95–2.08 (m, 2 H), 2.13–2.40 (m, 7 H), 2.43–2.60 (m, 2 H), 2.83–3.38 (m, 7 H),
 10 3.41–3.54 (m, 3 H), 3.63–3.74 (m, 1 H), 3.77–3.87 (m, 1 H), 4.20–4.38 (m, 1 H), 6.96–7.13 (m, 3 H), 7.28–7.42 (m, 1 H). MS (M+1): 440.2

Ejemplo 23. 1-(1-((3S)-1-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propanoil]pirrolidin-3-il)piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

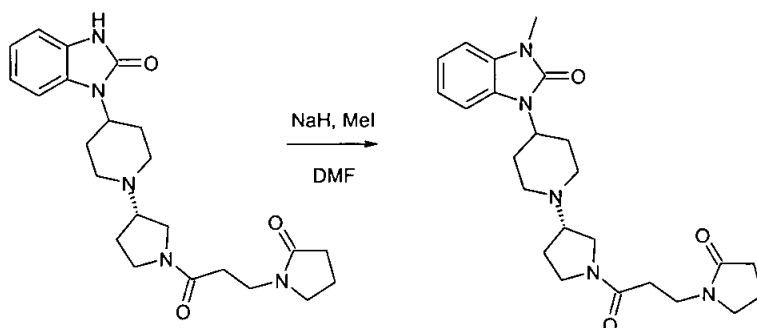
15



- Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 20, 1-(1-((3S)-1-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propanoil]pirrolidin-3-il)piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona fue preparada a partir de *tert*-butil (3S)-3-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato y ácido 3-(2-oxopirrolidin-1-il)propanoico (88% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, METANOL-D₄): δ ppm 1.69–1.94 (m, 2 H), 1.97–2.07 (m, 2 H), 2.10–2.30 (m, 3 H), 2.38 (t, J =
 20

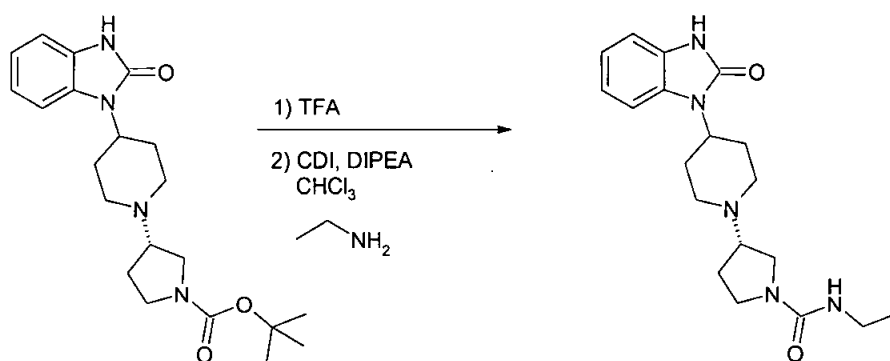
8.20 Hz, 2 H), 2.43–3.08 (m, 7 H), 3.10–3.70 (m, 8 H), 3.70–3.83 (m, 1 H), 3.89 (dd, $J = 11.52, 7.23$ Hz, 1 H), 4.28–4.45 (m, 1 H), 6.99–7.08 (m, 2 H), 7.10–7.16 (m, 1 H), 7.23–7.29 (m, 1 H). MS (M+1): 426.2

5 **Ejemplo 24. 1-metil-3-(1-((3S)-1-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propanoil]pirrolidin-3-il)piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona**



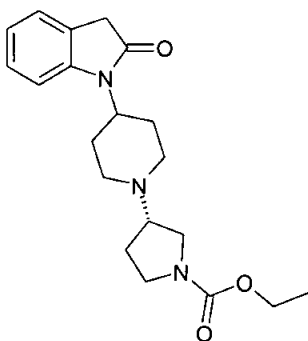
A 1-(1-((3S)-1-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propanoil]pirrolidin-3-il)piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (63.5mg, 0.149 mmol) en DMF (3ml) a 0°C fue
 10 añadido NaH (18mg, 0.745 mmol) y la mezcla de reacción fue agitada a 0°C durante 0.5 h. Metil yoduro (21mg, 0.149 mmol) fue añadido a esta mezcla a 0°C y la mezcla de reacción fue calentada hasta TA y agitada 2h. La mezcla de reacción fue evaporada hasta secarse y el crudo fue lavado con solución de NaHCO₃ sat. (1X),
 15 extraído con CH₂Cl₂ (3X), y secado sobre MgSO₄. Después de la filtración y la evaporación, el residuo fue purificado por HPLC a pH alto para proporcionar 1-metil-3-(1-((3S)-1-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propanoil]pirrolidin-3-il)piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (47mg, 71.7%). 1H NMR (400 MHz, METANOL-D₄): δ ppm 1.68–2.10 (m, 5 H), 2.14–2.38 (m, 5 H), 2.43–2.69 (m, 4 H),
 20 2.83–3.11 (m, 2 H), 3.12–3.24 (m, 1 H), 3.24–3.35 (m, 3 H), 3.37 (s, 3 H), 3.44–3.61 (m, 3 H), 3.62–3.98 (m, 2 H), 4.21–4.44 (m, 1 H), 7.01–7.17 (m, 3 H), 7.36 (d, $J = 7.42$ Hz, 1 H). MS (M+1): 440.2

25 **Ejemplo 25. (3S)-N-etil-3-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxamida**

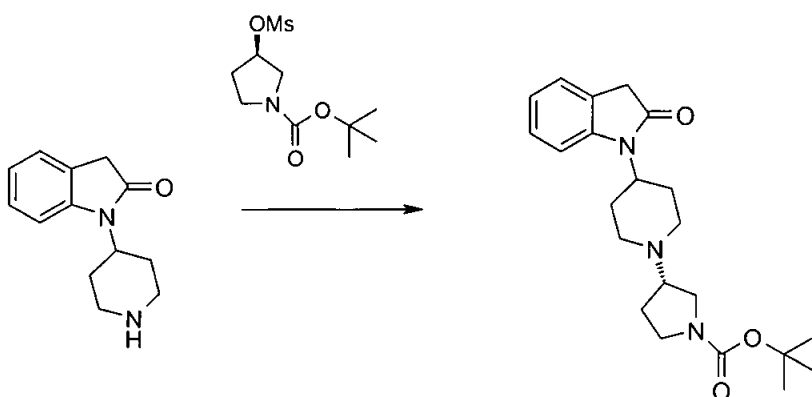


- Una mezcla de *tert*-butil (3S)-3-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-il)]piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato (86 mg, 0.223 mmol) y ácido trifluoroacético (1ml) en 2ml de CH₂Cl₂ fue agitada a TA durante 2h. La mezcla de reacción fue
- 5 evaporada hasta secarse y el crudo fue usado sin purificación. Una mezcla de CDI (18 mg, 0.111mmol), etilamina (0.111mmol) y DIPEA (1ml) en CHCl₃ fue agitada a TA durante 15 min. A esta mezcla de reacción fue añadida la amina preparada anteriormente y agitada a TA durante 12 h. La reacción fue diluida con salmuera y la fase acuosa fue extraída con CH₂Cl₂ (3X). Las fases orgánicas combinadas fueron
- 10 secadas sobre MgSO₄, filtradas, y concentradas *al vacío*. El residuo fue purificado por HPLC a pH alto para proporcionar el compuesto del título. (3S)-*N*-etil-3-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-il)]piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxamida fue obtenido como un sólido blanco (20.6 mg, 26% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, METANOL-D₄): δ ppm 1.12–1.19 (m, 3 H), 1.73–2.00 (m, 5 H), 2.12–2.34 (m, 3 H),
- 15 2.40–2.58 (m, 2 H), 2.84–2.97 (m, 1 H), 3.02 (d, *J* = 12.11 Hz, 1 H), 3.16 (t, *J* = 8.79 Hz, 2 H), 3.23–3.39 (m, 3 H), 3.56 (t, *J* = 8.98 Hz, 1 H), 3.71 (t, *J* = 8.20 Hz, 1 H), 4.16 (t, *J* = 5.47 Hz, 1 H), 4.28–4.50 (m, 1 H), 6.95–7.16 (m, 3 H), 7.23–7.40 (m, 1 H). MS (M+1): 358.3

- 20 **Ejemplo 26. Etil (3S)-3-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-1-il)]piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato**



Paso A. La preparación de *tert*-butil (3*S*)-3-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato

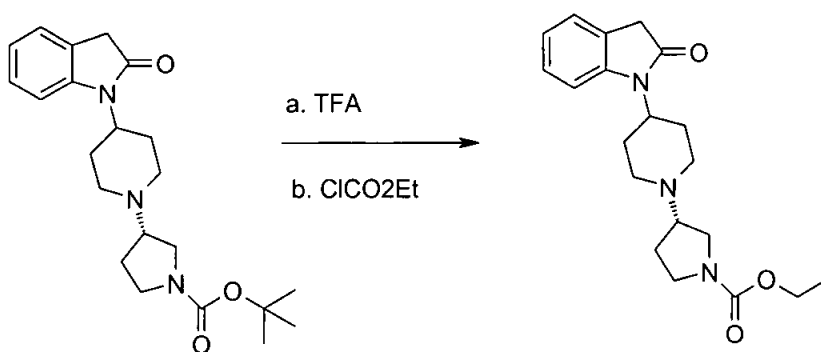


5

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 14, Paso B, *tert*-butil (3*S*)-3-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato (24% de rendimiento) fue preparado a partir de 1-piperidin-4-il-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona, *tert*-butil (3*R*)-3-[(metilsulfonil)oxi]pirrolidina-1-carboxilato.

10

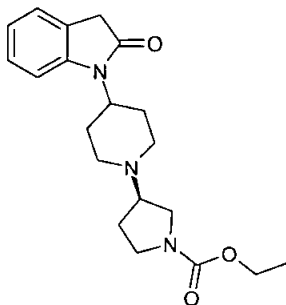
Paso B: La preparación de Etil (3*S*)-3-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato



15

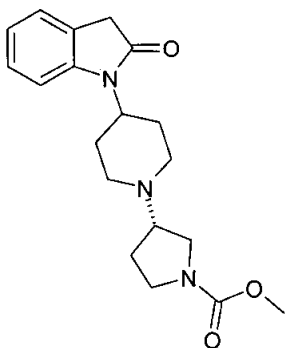
Seguendo el procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 15, el compuesto del título fue *tert*-butil (3*S*)-3-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato y etil cloroformato (57% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, METANOL-D₄): δ ppm 1.26 (t, *J* = 7.13 Hz, 3 H), 2.04 (d, *J* = 17.58 Hz, 2 H), 2.11–2.30 (m, 1 H), 2.41–2.57 (m, 1 H), 2.78–2.97 (m, 2 H), 3.18–3.35 (m, 3 H), 3.37–3.50 (m, 1 H), 3.55 (s, 2 H), 3.63–3.82 (m, 3 H), 3.84–4.04 (m, 2 H), 4.14 (q, *J* = 7.10 Hz, 2 H), 4.44 (t, *J* = 12.01 Hz, 1 H), 7.05 (t, *J* = 7.52 Hz, 1 H), 7.14 (d, *J* = 7.81 Hz, 1 H), 7.27 (t, *J* = 8.30 Hz, 2 H). MS (*M*+1): 358.1

10 **Ejemplo 27. Etil (3*R*)-3-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato**



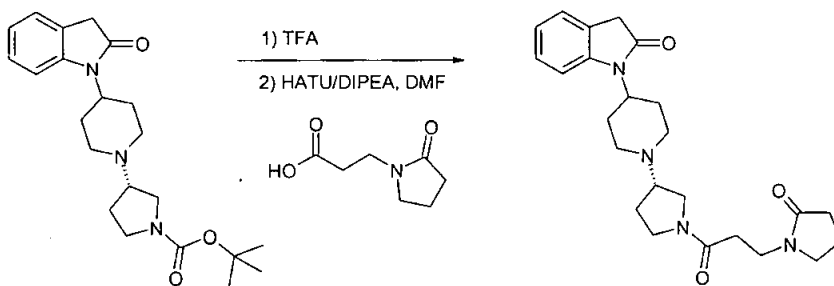
Seguendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 16, el compuesto del título fue obtenido a partir de la separación quiral de la mezcla racémica del ejemplo 1. La primera fracción de la columna AD quiral (20% de isopropanol/hexano) fue recogida como el compuesto del título; ¹H NMR (400 MHz, METANOL-D₄): δ ppm 1.26 (t, *J* = 7.13 Hz, 3 H), 2.04 (d, *J* = 17.58 Hz, 2 H), 2.11–2.30 (m, 1 H), 2.41–2.57 (m, 1 H), 2.78–2.97 (m, 2 H), 3.18–3.35 (m, 3 H), 3.37–3.50 (m, 1 H), 3.55 (s, 2 H), 3.63–3.82 (m, 3 H), 3.84–4.04 (m, 2 H), 4.14 (q, *J* = 7.10 Hz, 2 H), 4.44 (t, *J* = 12.01 Hz, 1 H), 7.05 (t, *J* = 7.52 Hz, 1 H), 7.14 (d, *J* = 7.81 Hz, 1 H), 7.27 (t, *J* = 8.30 Hz, 2 H). MS (*M*+1): 358.1

Ejemplo 28. Metil (3*S*)-3-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato



Seguendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 26, el compuesto del título fue preparado a partir de *tert*-butil (3*S*)-3-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato y metil cloroformato (66% de rendimiento).
 1H NMR (400 MHz, METANOL-D₄): δ ppm 2.01 (d, *J* = 12.89 Hz, 2 H), 2.21–2.36 (m, 1 H), 2.41–2.58 (m, 1 H), 2.83–3.05 (m, 2 H), 3.22–3.57 (m, 4 H), 3.59–3.82 (m, 7 H), 3.94 (s, 2 H), 4.52 (t, *J* = 12.30 Hz, 1 H), 7.02 (t, *J* = 7.42 Hz, 1 H), 7.20–7.40 (m, 3 H). MS (M+1): 344.3

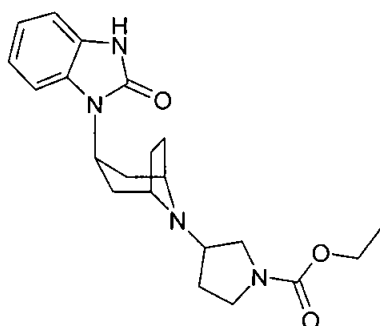
Ejemplo 29. 1-(1-((3*S*)-1-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propanoil]pirrolidin-3-il)piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona



Una mezcla de *tert*-butil (3*S*)-3-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato (80 mg, 0.208 mmol) y ácido trifluoroacético (1ml) en 2ml de CH₂Cl₂ fue agitada a TA durante 2h. La mezcla de reacción fue evaporada hasta secarse y el crudo fue usado sin purificación. A esta amina y ácido 3-(2-oxopirrolidin-1-il)propanoico (33 mg, 0.208 mmol) en DMF a TA fue añadido DIPEA (1ml) seguido por HATU (80 mg, 0.208 mmol). La mezcla fue agitada a TA durante 2 h. La reacción fue luego concentrada *al vacío* y el residuo fue diluido con salmuera. La fase acuosa fue extraída con CH₂Cl₂ (3X), las fases orgánicas combinadas fueron

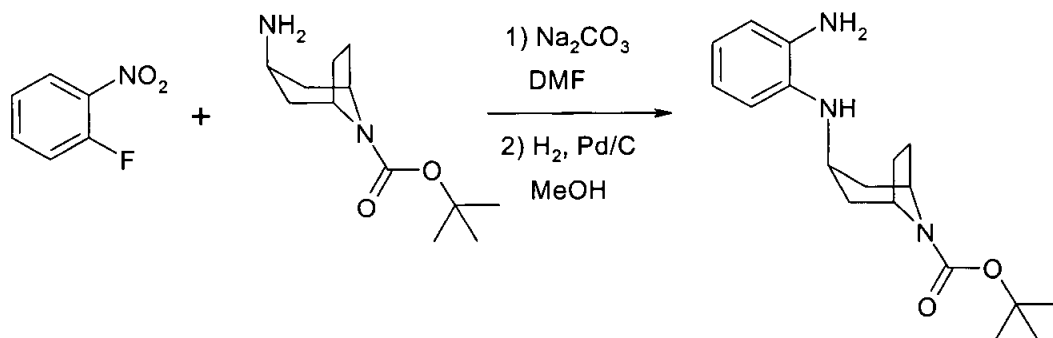
secadas sobre MgSO_4 , filtradas, y concentradas *al vacío*. El residuo fue purificado por HPLC a pH alto para proporcionar el compuesto del título. 1-(1-((3S)-1-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propanoil]pirrolidin-3-il)piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona fue obtenida como un sólido blanco (42.8 mg, 49% de rendimiento). ^1H NMR (400 MHz, METANOL-D_4): δ ppm 1.92–2.10 (m, 4 H), 2.16–2.75 (m, 6 H), 2.84–3.07 (m, 2 H), 3.23–3.46 (m, 4 H), 3.47–4.24 (m, 10 H), 4.44–4.66 (m, 1 H), 7.02 (t, $J = 7.42$ Hz, 1 H), 7.20–7.47 (m, 3 H). MS ($M+1$): 425.2

Ejemplo 30. Etil 3-[3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]pirrolidina-1-carboxilato



Paso A. La preparación de *tert*-butil 3-[(2-aminofenil)amino]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato

15



tert-Butil 3-amino-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato (480 mg, 2.124 mmol), 2-fluoronitrobenceno (300 mg, 2.124 mmol) y Na_2CO_3 (674 mg, 6.36 mmol) en DMF (20ml) fueron calentados a 100°C durante 2h. DMF fue evaporado y el crudo fue lavado con salmuera, extraído con CH_2Cl_2 (3X) y secado sobre MgSO_4 . Después de

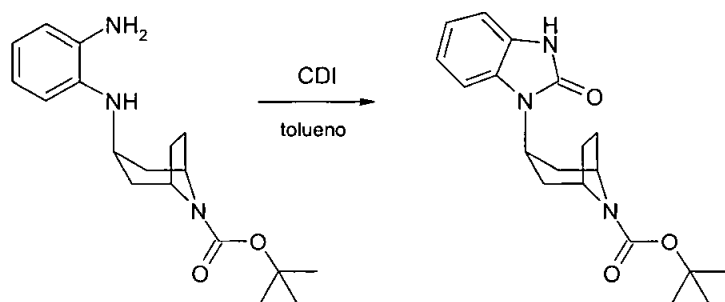
la filtración, el solvente fue eliminado por evaporación y el residuo fue obtenido como un aceite naranja y usado sin purificación.

Una solución de este aceite naranja preparada anteriormente en metanol fue agitada en presencia de Paladio sobre Carbón (50 mg) bajo una atmósfera de hidrógeno

5 durante 8 h. La mezcla de reacción fue filtrada sobre Celita y concentrada para dar *tert*-butil 3-[(2-aminofenil)amino]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato.

Paso B. La preparación de *tert*-butil 3-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato

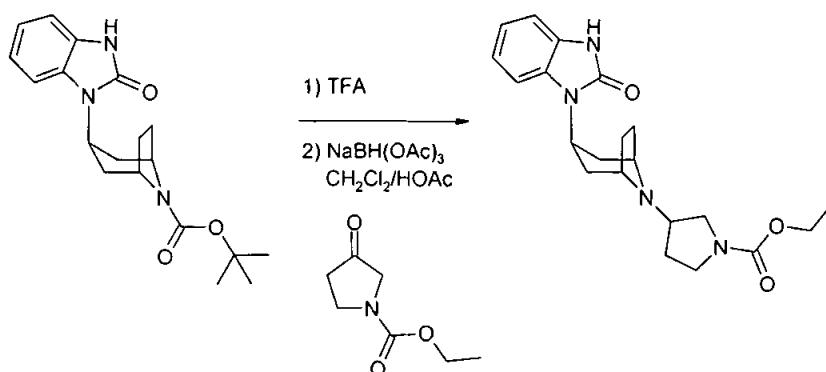
10



Una mezcla de *tert*-butil 3-[(2-aminofenil)amino]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato (337 mg, 1.062 mmol) y CDI (517 mg, 3.186 mmol) en tolueno fue calentada a reflujo durante 24h. El tolueno fue evaporado y el residuo fue lavado con salmuera, extraído con CH₂Cl₂ (3X) y secado sobre MgSO₄. Después de la filtración y la evaporación, el residuo fue purificado por HPLC a pH alto para proporcionar el compuesto del título. *Tert*-Butil 3-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato fue obtenido como un sólido rosa pálido (176.6 mg, 48.5% de rendimiento).

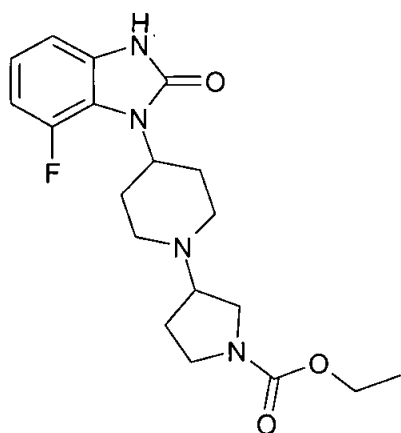
20

Paso C. La preparación de etil 3-[3-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]pirrolidina-1-carboxilato



- tert*-Butil 3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)-8-azabicciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato (176.6 mg, 0.515 mmol) y ácido trifluoroacético (1ml) en CH₂Cl₂ (5ml) fueron agitados a TA durante 2h. La mezcla de reacción fue evaporada hasta secarse y el crudo fue usado sin purificación. Esta
- 5 amina, etil 3-oxopirrolidina-1-carboxilato (81 mg, 0.515 mmol) y triacetoborohidruro de sodio (327 mg, 1.545 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) y ácido acético (0.5 ml) fueron agitados a TA durante la noche. La mezcla de reacción fue lavada con 1M NaOH, la fase orgánica fue recogida y la fase acuosa fue extraída con CH₂Cl₂ (2x). Las fases
- 10 orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO₄, filtradas, y concentradas *al vacío*. El producto crudo fue purificado por HPLC a pH alto para proporcionar el compuesto del título. Etil 3-[3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)-8-azabicciclo[3.2.1]oct-8-il]pirrolidina-1-carboxilato fue obtenido como un sólido blanco (140.3 mg, 71% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, METANOL-D₄): δ ppm 1.16–
- 15 1.31 (m, 3 H), 1.64–1.85 (m, 3 H), 1.93 (t, *J* = 12.21 Hz, 2 H), 2.00–2.22 (m, 3 H), 2.24–2.40 (m, 2 H), 2.84–2.99 (m, 1 H), 3.11 (q, *J* = 8.92 Hz, 1 H), 3.21–3.43 (m, 3 H), 3.47–3.69 (m, 3 H), 4.09 (q, *J* = 7.03 Hz, 2 H), 4.59–4.78 (m, 1 H), 6.91–7.19 (m, 4 H). MS (*M*+1): 385.3

- 20 **Ejemplo 31.** Etil 3-[4-(7-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato

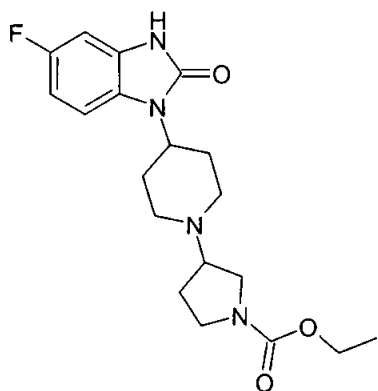


Seguendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 30, el compuesto del título fue preparado a partir de *tert*-butil 4-aminopiperidina-1-carboxilato, 2,3-difluoronitrobenceno y etil 3-oxopirrolidina-1-carboxilato . 1H NMR (400 MHz,

- 5 METANOL-D4): δ ppm 1.14–1.31 (m, 3 H), 1.81–2.06 (m, 3 H), 2.47–2.69 (m, 2 H), 3.18–3.48 (m, 8 H), 3.54–3.69 (m, 1 H), 3.73–3.88 (m, 1 H), 4.11 (q, $J = 7.03$ Hz, 2 H), 4.46–4.67 (m, 1 H), 6.82–6.92 (m, 2 H), 6.98–7.09 (m, 1 H). MS ($M+1$): 377.3

Ejemplo 32. Etil 3-[4-(5-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-

- 10 **il)]piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato**



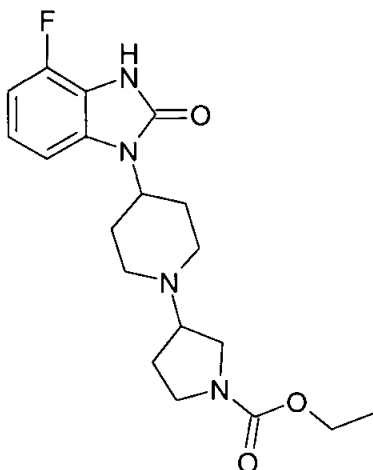
Seguendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 30, el compuesto del título fue preparado a partir de *tert*-butil 4-aminopiperidina-1-carboxilato, 2,5-

- 15 difluoronitrobenceno y etil 3-oxopirrolidina-1-carboxilato. 1H NMR (400 MHz, METANOL-D4): δ ppm 1.25 (t, $J = 7.13$ Hz, 3 H), 2.03–2.30 (m, 3 H), 2.40–2.56 (m, 1 H), 2.70–2.90 (m, 2 H), 3.18–3.35 (m, 2 H), 3.38–3.60 (m, 2 H), 3.62–3.82 (m, 3 H),

3.87–4.03 (m, 2 H), 4.13 (q, $J = 7.10$ Hz, 2 H), 4.42–4.62 (m, 1 H), 6.77–6.88 (m, 2 H), 7.19 (dd, $J = 8.69, 4.20$ Hz, 1 H). MS (M+1): 377.3

Ejemplo 33. Etil 3-[4-(4-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-

5 **il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato**



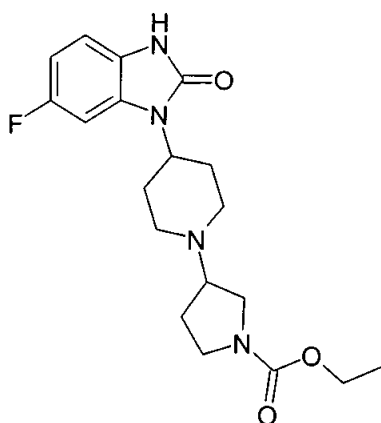
Seguendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 30, el compuesto del título fue preparado a partir de *tert*-butil 4-aminopiperidina-1-carboxilato, 2,6-

10 difluoronitrobenzenceno y etil 3-oxopirrolidina-1-carboxilato. ^1H NMR (400 MHz, METANOL- D_4): δ ppm 1.25 (t, $J = 7.13$ Hz, 3 H), 2.10 (d, $J = 16.21$ Hz, 2 H), 2.38–2.59 (m, 1 H), 2.72–2.94 (m, 2 H), 3.18–3.36 (m, 3 H), 3.38–3.82 (m, 5 H), 3.87–4.02 (m, 2 H), 4.13 (q, $J = 6.97$ Hz, 2 H), 4.46–4.65 (m, 1 H), 6.82–6.92 (m, 1 H), 6.97–7.16 (m, 2 H). MS (M+1): 377.3

15

Ejemplo 34. Etil 3-[4-(6-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-

il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato

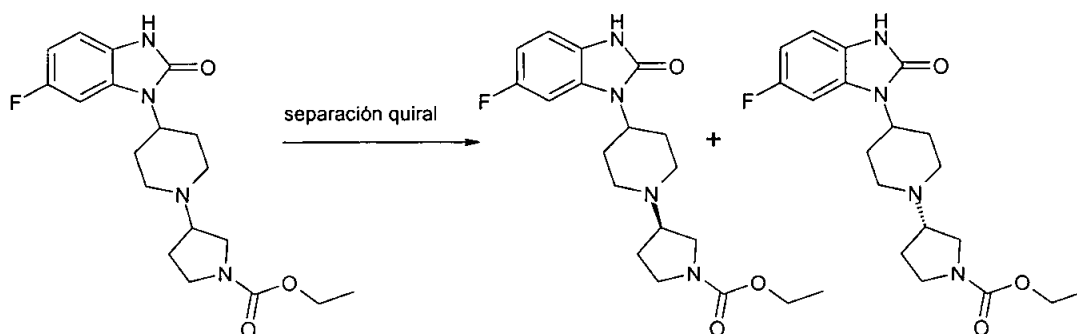


Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 30, el compuesto del título fue preparado a partir de *tert*-butil 4-aminopiperidina-1-carboxilato, 2,4-

difluoronitrobenceno y etil 3-oxopirrolidina-1-carboxilato. ¹H NMR (400 MHz,

- 5 METANOL-D₄): δ ppm 1.24 (t, *J* = 7.13 Hz, 3 H), 1.74–2.03 (m, 3 H), 2.29 (t, *J* = 12.89 Hz, 1 H), 2.40–2.69 (m, 4 H), 3.09–3.44 (m, 5 H), 3.53–3.66 (m, 1 H), 3.71–3.87 (m, 1 H), 4.11 (q, *J* = 7.16 Hz, 2 H), 4.26–4.43 (m, 1 H), 6.69–6.85 (m, 1 H), 6.99 (dd, *J* = 8.59, 4.49 Hz, 1 H), 7.21 (dd, *J* = 9.37, 2.34 Hz, 1 H). MS (*M*+1): 377.3

- 10 **Ejemplo 35 y Ejemplo 36. (3S) Etil 3-[4-(6-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato y (3R) Etil 3-[4-(6-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato**



15

El sólido del ejemplo 34 fue separado por HPLC quiral (10% de isopropanol en hexano, columna Quiral OD) para dar dos enantiómeros como un sólido blanco.

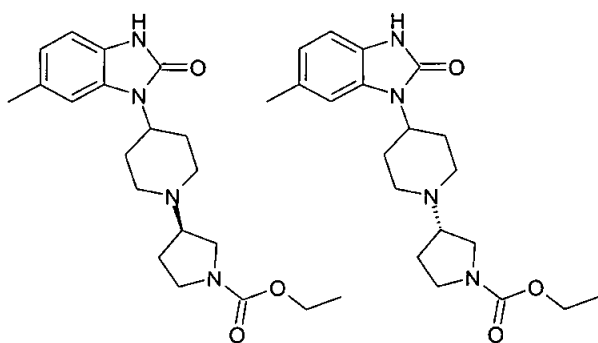
Isómero 1 (Ejemplo 36). HPLC Tiempo de retención = 14.19 min (15% de

- 20 isopropanol en hexano, columna chiralpack OD, columna 4.6x250mm). ¹H NMR (400 MHz, METANOL-D₄): δ ppm 1.25 (t, *J* = 6.93 Hz, 3 H), 1.70–1.93 (m, 3 H),

2.14–2.35 (m, 3 H), 2.44–2.60 (m, 2 H), 2.88–3.10 (m, 2 H), 3.12–3.24 (m, 2 H),
3.26–3.40 (m, 1 H), 3.52–3.64 (m, 1 H), 3.67–3.79 (m, 1 H), 4.11 (q, $J = 7.16$ Hz, 2
H), 4.24–4.38 (m, 1 H), 6.99–7.10 (m, 3 H), 7.31–7.39 (m, 1 H).

- 5 Isómero 2 (Ejemplo 35): HPLC Tiempo de retención = 16.50 min (15% de
isopropanol en hexano, columna chiralpack OD, columna 4.6x250mm). ^1H NMR (400
MHz, METANOL- D_4): δ ppm 1.25 (t, $J = 6.93$ Hz, 3 H), 1.70–1.93 (m, 3 H), 2.14–
2.35 (m, 3 H), 2.44–2.60 (m, 2 H), 2.88–3.10 (m, 2 H), 3.12–3.24 (m, 2 H), 3.26–3.40
(m, 1 H), 3.52–3.64 (m, 1 H), 3.67–3.79 (m, 1 H), 4.11 (q, $J = 7.16$ Hz, 2 H), 4.24–
10 4.38 (m, 1 H), 6.99–7.10 (m, 3 H), 7.31–7.39 (m, 1 H).

**Ejemplo 37 y Ejemplo 38. (3S) Etil 3-[4-(6-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-
bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato y (3R) etil 3-[4-(6-
metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-
15 carboxilato**

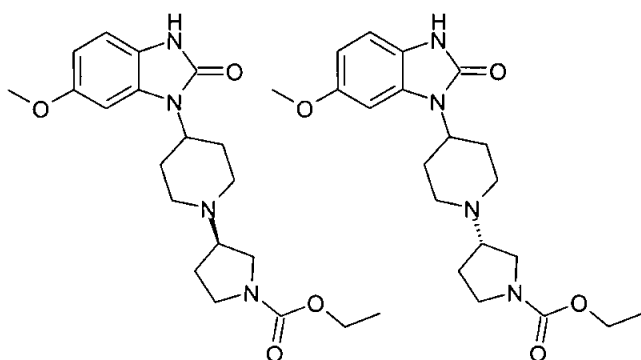


Seguendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 30 y 35, los compuestos del título
fueron preparados a partir de *tert*-butil 4-aminopiperidina-1-carboxilato, 4-metil-2-
20 fluoronitrobenzoceno y etil 3-oxopirrolidina-1-carboxilato.

Isómero 1 (Ejemplo 38). ^1H NMR (400 MHz, METANOL- D_4): δ ppm 1.23 (t, $J = 7.03$
Hz, 3 H), 1.63–1.87 (m, 3 H), 2.08–2.27 (m, 3 H), 2.34 (s, 3 H), 2.40–2.56 (m, 2 H),
2.79–3.02 (m, 2 H), 3.13 (t, $J = 9.57$ Hz, 2 H), 3.21–3.36 (m, 1 H), 3.55 (t, $J = 9.18$
Hz, 1 H), 3.62–3.74 (m, 1 H), 4.09 (q, $J = 7.03$ Hz, 2 H), 4.20–4.34 (m, 1 H), 6.80–
25 6.85 (m, 1 H), 6.88–6.95 (m, 1 H), 7.20 (s, 1 H). MS ($M+1$): 373.3.

Isómero 2 (Ejemplo 37). ¹H NMR (400 MHz, METANOL-D₄): δ ppm 1.23 (t, *J* = 7.03 Hz, 3 H), 1.63–1.87 (m, 3 H), 2.08–2.27 (m, 3 H), 2.34 (s, 3 H), 2.40–2.56 (m, 2 H), 2.79–3.02 (m, 2 H), 3.13 (t, *J* = 9.57 Hz, 2 H), 3.21–3.36 (m, 1 H), 3.55 (t, *J* = 9.18 Hz, 1 H), 3.62–3.74 (m, 1 H), 4.09 (q, *J* = 7.03 Hz, 2 H), 4.20–4.34 (m, 1 H), 6.80–6.85 (m, 1 H), 6.88–6.95 (m, 1 H), 7.20 (s, 1 H). MS (M+1): 373.3

Ejemplo 39 y Ejemplo 40. (3S) Etil 3-[4-(6-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato y (3R) etil 3-[4-(6-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato



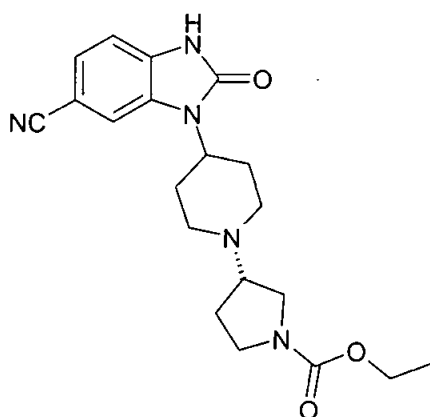
Seguendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 30 y 35, los compuestos del título fueron preparados a partir de *tert*-butil 4-aminopiperidina-1-carboxilato, 4-metoxi-2-fluoronitrobenzenceno y etil 3-oxopirrolidina-1-carboxilato.

Isómero 1 (Ejemplo 39). ¹H NMR (400 MHz, METANOL-D₄): δ ppm 1.23 (t, *J*=7.03 Hz, 3 H) 1.65 – 1.87 (m, 3 H) 2.09 – 2.30 (m, 3 H) 2.38 – 2.59 (m, 2 H) 2.79 – 3.04 (m, 2 H) 3.13 (t, *J*=9.77 Hz, 2 H) 3.24 – 3.36 (m, 1 H) 3.56 (t, *J*=9.57 Hz, 1 H) 3.65 – 3.73 (m, 1 H) 3.77 (s, 3 H) 4.09 (q, *J*=7.03 Hz, 2 H) 4.20 – 4.35 (m, 1 H) 6.61 (dd, *J*=8.59, 1.95 Hz, 1 H) 6.92 (d, *J*=8.59 Hz, 1 H) 6.99 (d, *J*=1.95 Hz, 1 H). MS (M+1): 389.2

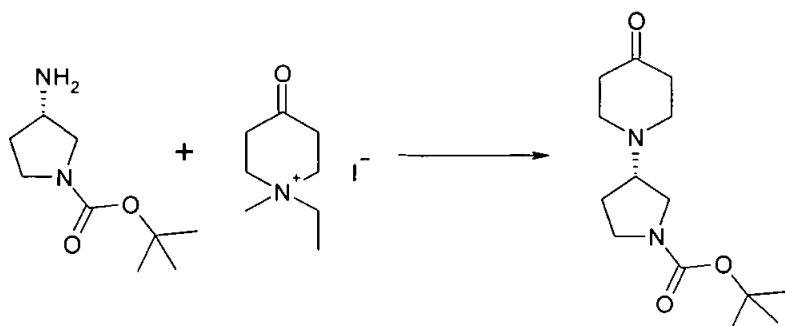
Isómero 2 (Ejemplo 40). ¹H NMR (400 MHz, METANOL-D₄) δ ppm 1.23 (t, *J*=7.03 Hz, 3 H) 1.65 – 1.87 (m, 3 H) 2.09 – 2.30 (m, 3 H) 2.38 – 2.59 (m, 2 H) 2.79 – 3.04 (m, 2 H) 3.13 (t, *J*=9.77 Hz, 2 H) 3.24 – 3.36 (m, 1 H) 3.56 (t, *J*=9.57 Hz, 1 H) 3.65 – 3.73 (m, 1 H) 3.77 (s, 3 H) 4.09 (q, *J*=7.03 Hz, 2 H) 4.20 – 4.35 (m, 1 H) 6.61 (dd,

J=8.59, 1.95 Hz, 1 H) 6.92 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 6.99 (d, J=1.95 Hz, 1 H). MS (M+1): 389.2

Ejemplo 41. Etil (3S)-3-[4-(6-ciano-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato



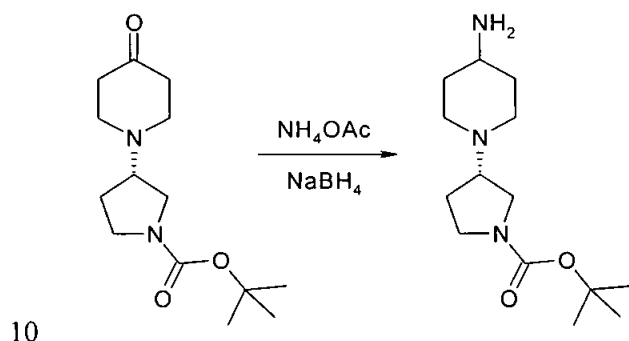
Paso A. La preparación de *tert*-butil (3S)-3-(4-oxopiperidin-1-il)pirrolidina-1-carboxilato



A una mezcla agitada y en ebullición de (S)-1-boc-3-aminopirrolidina (1 g, 5.37 mmol), carbonato de potasio (742 mg, 5.37 mmol) y etanol 920 mL) fue añadido en forma de gotas durante un periodo de 15 min una solución de N-etil-N-metil-4-oxo-piperidinio (2 g, 7.39 mmol) en agua (10 mL). La mezcla de reacción fue refluída durante 20 min, subsiguientemente vertida en agua (50 mL) y la solución de NaOH 3 N (50 mL) fue añadida. La mezcla fue particionada entre EtOAc /H₂O. La fase acuosa fue extraída adicionalmente con EtOAc (X2). Los extractos combinados fueron secados con Na₂SO₄, filtrados y evaporados. El residuo fue purificado por HPLC a pH alto para proporcionar el compuesto del título. *Tert*-Butil (3S)-3-(4-

oxopiperidin-1-il)pirrolidina-1-carboxilato fue obtenido como un sólido blanco (1.40 g, 98% de rendimiento). ^1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D): δ ppm 1.49 (s, 9 H), 1.69 (m, 1 H), 1.75–1.92 (m, 1 H), 2.06–2.16 (m, 1 H), 2.36–2.53 (m, 3 H), 2.55–2.88 (m, 4 H), 2.88–3.02 (m, 1 H), 3.15 (q, $J = 10.03$ Hz, 1 H), 3.23–3.39 (m, 1 H),
 5 3.45–3.82 (m, 2 H).

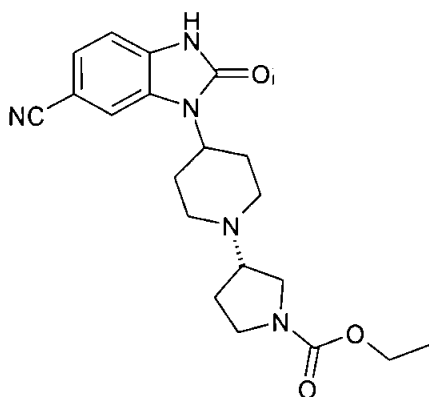
Paso B. La preparación de *tert*-butil (3*S*)-3-(4-aminopiperidin-1-il)pirrolidina-1-carboxilato



A una mezcla de *tert*-Butil (3*S*)-3-(4-oxopiperidin-1-il)pirrolidina-1-carboxilato (200 mg, 0.75 mmol), acetato de amonio (575 mg, 7.5 mmol) y borohidruro de sodio (56.7 mg, 1.5 mmol) fue añadido metanol (10 mL) a TA. La mezcla de reacción fue agitada a TA durante 12 h y concentrada *al vacío* y el residuo fue diluido con
 15 salmuera. La fase acuosa fue extraída con CH_2Cl_2 (3X). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO_4 , filtradas, y concentradas *al vacío*. El residuo fue purificado por HPLC de pH alto para proporcionar el compuesto del título. *Tert*-Butil (3*S*)-3-(4-aminopiperidin-1-il)pirrolidina-1-carboxilato fue obtenido como un aceite incoloro (51% de rendimiento). ^1H NMR (400 MHz,
 20 CLOROFORMO-D): δ ppm 1.20–1.50 (m, 10 H), 1.52–1.95 (m, 4 H), 1.97–2.32 (m, 3 H), 2.59–2.98 (m, 3 H), 3.02–3.15 (m, 1 H), 3.18–3.33 (m, 1 H), 3.41–3.84 (m, 3 H).

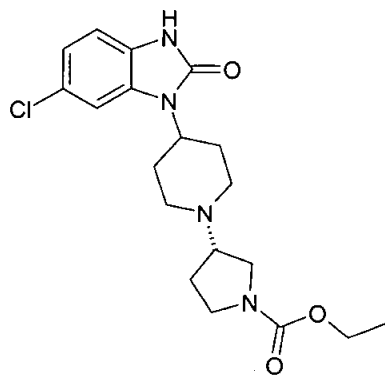
Paso C. La preparación de Etil (3*S*)-3-[4-(6-ciano-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato

25



Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 30 Paso A y B y el Ejemplo 15, el
 compuesto del título fue preparado a partir de *tert*-Butil (3*S*)-3-(4-aminopiperidin-
 5 1-il)pirrolidina-1-carboxilato, 4-ciano-2-fluoronitrobenzenceno y etil cloroformato (44%
 de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, METANOL-D₄): δ ppm 1.24 (t, *J* = 7.23 Hz, 3
 H), 1.68–1.93 (m, 3 H), 2.12–2.38 (m, 3 H), 2.41–2.59 (m, 2 H), 2.87–3.09 (m, 2 H),
 3.11–3.25 (m, 2 H), 3.26–3.42 (m, 1 H), 3.53–3.63 (m, 1 H), 3.66–3.78 (m, 1 H), 4.10
 (q, *J* = 7.29 Hz, 2 H), 4.25–4.42 (m, 1 H), 7.15 (d, *J* = 8.20 Hz, 1 H), 7.34–7.47 (m, 1
 10 H), 7.80 (s, 1 H). MS (*M*+1): 384.2

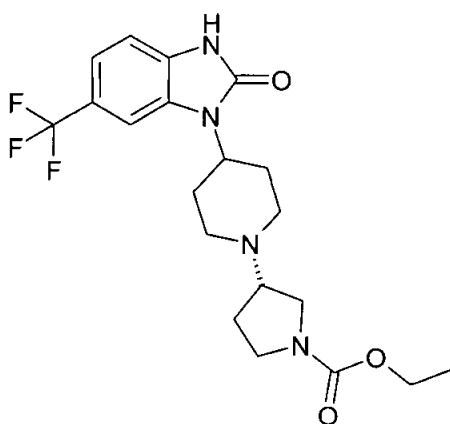
**Ejemplo 42. Etil (3*S*)-3-[4-(6-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-
 il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato**



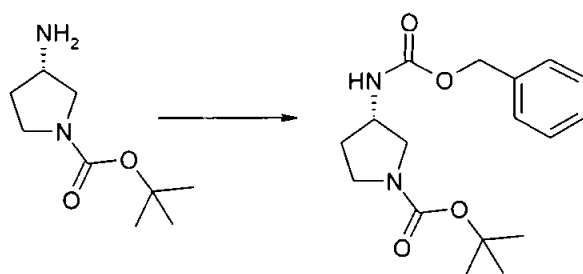
15 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 41, el compuesto del título fue
 preparado a partir de *tert*-Butil (3*S*)-3-(4-aminopiperidin-1-il)pirrolidina-1-
 carboxilato, 4-cloro-2-fluoronitrobenzenceno y etil cloroformato (16% de rendimiento).
¹H NMR (400 MHz, METANOL-D₄): δ ppm 1.17 (t, *J* = 7.23 Hz, 3 H), 1.61–1.86 (m,
 20 3 H), 2.08–2.30 (m, 3 H), 2.33–2.51 (m, 2 H), 2.82–3.32 (m, 5 H), 3.44–3.59 (m, 1 H),

3.60–3.73 (m, 1 H), 3.98–4.08 (m, 2 H), 4.15–4.31 (m, 1 H), 6.89–6.93 (m, 1 H),
6.94–6.98 (m, 1 H), 7.40 (d, $J = 1.95$ Hz, 1 H). MS (M+1): 393.2

Ejemplo 43. Etil (3S)-3-[4-(6-trifluorometil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato



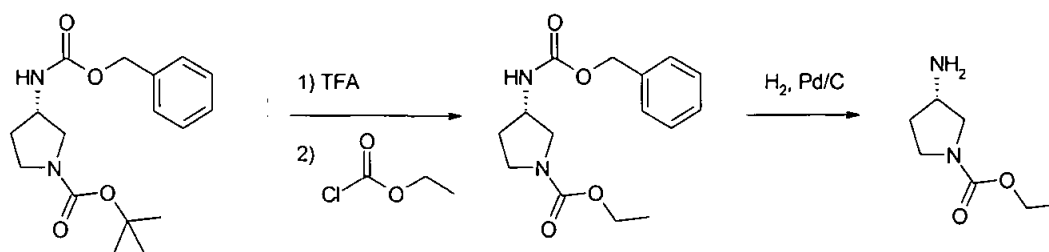
Paso A. La preparación de *tert*-butil (3S)-3-[[[(benciloxi)carbonil]amino]pirrolidina-1-carboxilato



A (S)-*tert*-butil 3-aminopirrolidina-1-carboxilato (4.99 g, 26.8 mmol) y trimetilamina (5.6 mL, 40.2 mmol) en DCM (20 mL) fue añadido compuesto el compuesto de bencil carbonocloridato (7.28 g, 26.80 mmol) en DCM (10 mL) lentamente a 0 °C.

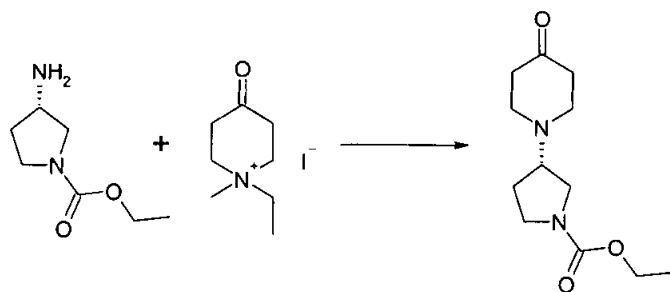
Después de 3h de reacción, H₂O fue añadida a la mezcla. La capa ac. fue extraída nuevamente con diclorometano (10 mL) (3X). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, la capa orgánica secada sobre MgSO₄, filtrada y concentrada. El residuo fue purificado por HPLC a pH alto para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (3.40 g, 40% de rendimiento).

Paso B. La preparación de etil (3S)-3-aminopirrolidina-1-carboxilato



- Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 15, el producto intermedio etil (3S)-3-[[[(benciloxi)carbonil]amino]pirrolidina-1-carboxilato fue preparado a partir de (3S)-3-[[[(benciloxi)carbonil]amino]pirrolidina-1-carboxilato y etilcloroformato.
- Una solución de etil (3S)-3-[[[(benciloxi)carbonil]amino]pirrolidina-1-carboxilato (2.23 g, 7.63 mmol) preparada anteriormente en metanol (20 mL) fue agitada en presencia de Paladio sobre Carbón (30 mg) bajo una atmósfera de hidrógeno durante 12 h. La mezcla de reacción fue filtrada sobre Celita y concentrada para dar el compuesto del título (1.19g, 98% de rendimiento).

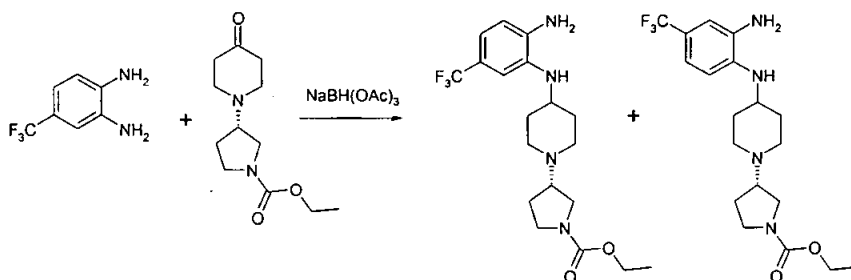
Paso C. La preparación de etil (3S)-3-(4-oxopiperidin-1-il)pirrolidina-1-carboxilato



- Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 41 Paso A, el producto intermedio etil (3S)-3-(4-oxopiperidin-1-il)pirrolidina-1-carboxilato fue preparado a partir de etil (3S)-3-aminopirrolidina-1-carboxilato y N-etil-N-metil-4-oxo-piperidinio yoduro (1.66g, 98% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1.05 (t, J = 7.23 Hz, 1 H), 1.27 (t, J = 7.03 Hz, 3 H), 1.76–1.95 (m, 1 H), 2.06–2.20 (m, 1 H), 2.34–2.52 (m, 3 H), 2.57–2.88 (m, 4 H), 2.90–3.07 (m, 1 H), 3.14–3.43 (m, 2 H), 3.52–3.85 (m, 2 H), 4.14 (q, J = 7.03 Hz, 2 H).

Paso D. La preparación de etil (3S)-3-(4-[[2-amino-5-(trifluorometil)fenil]amino]piperidin-1-il)pirrolidina-1-carboxilato

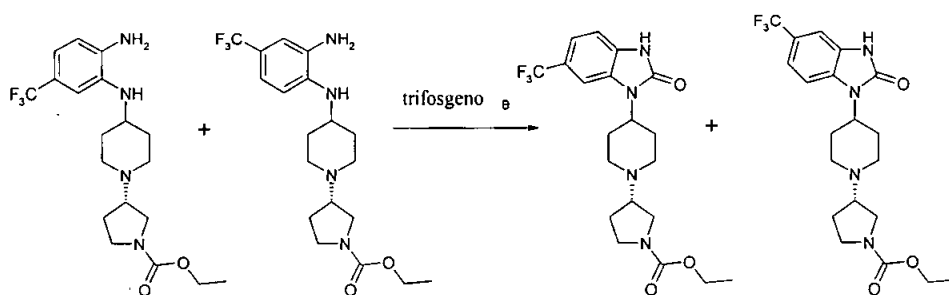
25



A 4-(trifluorometil)benceno-1,2-diamina (220 mg, 1.25 mmol) y (S)-etil 3-(4-oxopiperidin-1-il)pirrolidina-1-carboxilato (300 mg, 1.25 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL) fue añadido triacetoxiborohidruro de sodio (794 mg, 3.75 mmol) seguido por ácido acético (0.357 mL, 6.24 mmol) a 25 °C. Después de 3h de reacción, fue añadida
 5 agua a la mezcla. La capa acuosa fue extraída nuevamente con DCM (10 mL) (3X). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, la capa orgánica fue secada sobre MgSO₄, filtradas y concentradas. El material crudo fue usado para la próxima reacción sin purificación.

10

Paso E. La preparación de etil (3S)-3-[4-(6-trifluorometil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato



15

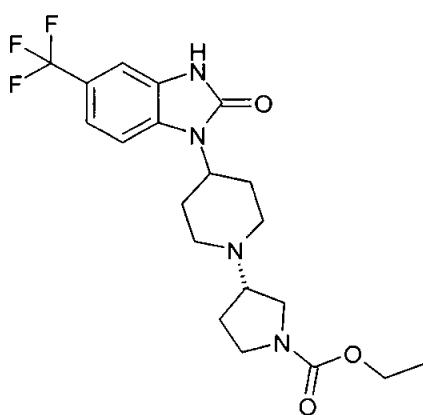
A (S)-etil 3-(4-(2-amino-5-(trifluorometil)fenilamino)piperidin-1-il)pirrolidina-1-carboxilato, (S)-etil 3-(4-(2-amino-4-(trifluorometil)fenilamino)piperidin-1-il)pirrolidina-1-carboxilato preparado en el paso D y trietilamina (0.261 mL, 1.875 mmol) en DCM (5mL) fue añadido trifosgeno (0.136 g, 0.458 mmol) en DCM (1 mL)
 20 lentamente a 0 °C. Después de 0.5 h de reacción, fue añadida agua a la mezcla. La capa acuosa fue extraída nuevamente con diclorometano (10 ml) (3X) y las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera. La capa orgánica fue secada sobre MgSO₄, filtrada y concentrada. El residuo fue purificado en HPLC a pH alto para proporcionar una mezcla de dos productos en una relación de 3:1 (49.7 mg).

25 Este sólido fue purificado nuevamente por HPLC quiral (columna Quiral AD, 10% de

isopropanol en hexano). La primera fracción fue obtenida como el compuesto del título (19.7mg. Etil (3S)-3-[4-(6-trifluorometil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato fue obtenido como un sólido blanco (21.3 mg, 7.36% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, METANOL-D₄):

5 δ ppm 1.20–1.27 (m, 3 H), 1.70–1.89 (m, 3 H), 2.08–2.37 (m, 3 H), 2.43–2.61 (m, 2 H), 2.82–3.11 (m, 2 H), 3.11–3.24 (m, 2 H), 3.25–3.42 (m, 1 H), 3.51–3.64 (m, 1 H), 3.67–3.81 (m, 1 H), 4.10 (q, *J* = 7.03 Hz, 2 H), 4.29–4.44 (m, 1 H), 7.16 (d, *J* = 8.20 Hz, 1 H), 7.35 (d, *J* = 8.20 Hz, 1 H), 7.71 (s, 1 H). MS (M+1): 427.2

10 **Ejemplo 44. Etil (3S)-3-[4-(5-trifluorometil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato**

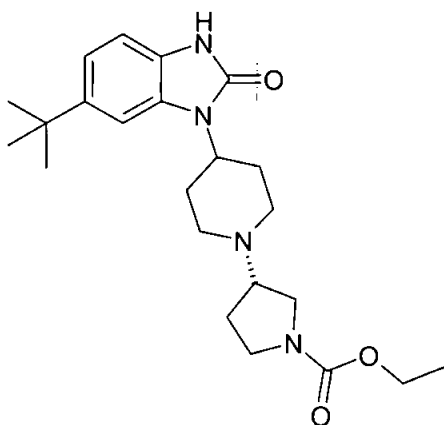


La segunda fracción del ejemplo 43 fue obtenida como el compuesto del título

15 (12.7mg, 4.8% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, METANOL-D₄): δ ppm 1.21–1.28 (m, 3 H), 1.74–1.91 (m, 3 H), 2.14–2.38 (m, 3 H), 2.43–2.59 (m, 2 H), 2.88–3.10 (m, 2 H), 3.12–3.25 (m, 2 H), 3.26–3.41 (m, 1 H), 3.52–3.63 (m, 1 H), 3.66–3.77 (m, 1 H), 4.10 (q, *J* = 7.03 Hz, 2 H), 4.26–4.39 (m, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 7.35 (d, *J* = 8.20 Hz, 1 H), 7.49 (d, *J* = 8.20 Hz, 1 H). MS (M+1): 427.2

20

Ejemplo 45. Etil (3S)-3-[4-(6-*tert*-butil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato

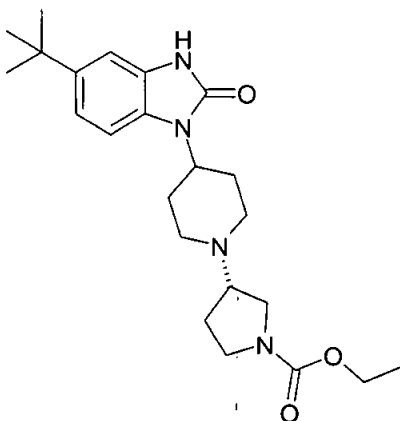


Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 43, el compuesto del título y su regioisómero fueron preparados a partir de 4-(*tert*-butil)benceno-1,2-diamina y (S)-etil 3-(4-oxopiperidin-1-il)pirrolidina-1-carboxilato en una relación de 1:3. Este

5 sólido fue purificado por HPLC quiral AD (10% de isopropanol en hexano), y la primera fracción (fracción menor) fue obtenida como el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, METANOL-D₄): δ ppm 1.24 (t, *J* = 7.23 Hz, 3 H), 1.31–1.37 (s, 9 H), 1.71–1.93 (m, 3 H), 2.16–2.38 (m, 3 H), 2.43–2.63 (m, 2 H), 2.88–3.11 (m, 2 H), 3.14–3.25 (m, 2 H), 3.26–3.43 (m, 1 H), 3.54–3.65 (m, 1 H), 3.68–3.82 (m, 1 H), 4.10

10 (q, *J* = 7.16 Hz, 2 H), 4.25–4.43 (m, 1 H), 6.95 (d, *J* = 8.20 Hz, 1 H), 7.09 (dd, *J* = 8.40, 1.76 Hz, 1 H), 7.41 (s, 1 H). MS (*M*+1): 415.3

Ejemplo 46. Etil (3*S*)-3-[4-(5-*tert*-butil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato

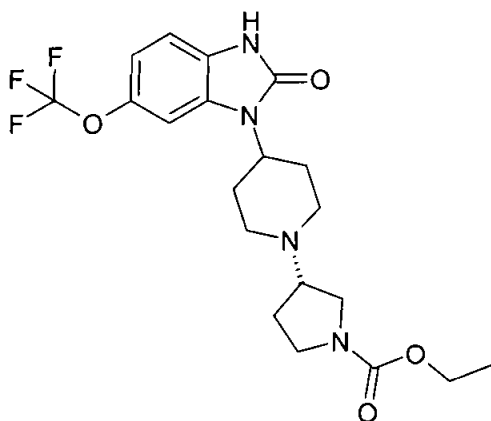


La segunda fracción (fracción mayor) del ejemplo 45 fue obtenida como el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, METANOL-D₄): δ ppm 1.24 (t, *J* = 7.23

Hz, 3 H), 1.30 (s, 9 H), 1.67–1.92 (m, 3 H), 2.12–2.35 (m, 3 H), 2.40–2.59 (m, 2 H), 2.85–3.08 (m, 2 H), 3.11–3.24 (m, 2 H), 3.24–3.41 (m, 1 H), 3.52–3.63 (m, 1 H), 3.65–3.80 (m, 1 H), 4.10 (q, $J = 7.03$ Hz, 2 H), 4.19–4.36 (m, 1 H), 7.07–7.13 (m, 2 H), 7.23–7.29 (m, 1 H). MS ($M+1$): 415.3

5

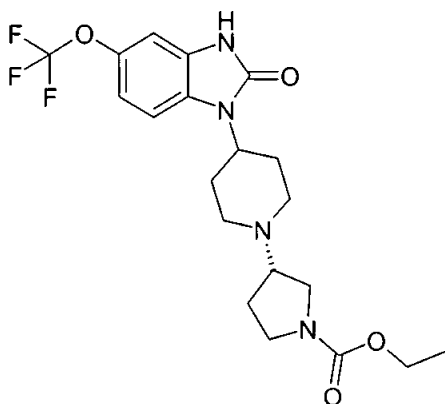
Ejemplo 47. Etil (3S)-3-[4-(6-trifluorometoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato



- 10 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 43, el compuesto del título y su regioisómero fueron preparados a partir de 4-(trifluorometoxi)benceno-1,2-diamina y (S)-etil 3-(4-oxopiperidin-1-il)pirrolidina-1-carboxilato en una relación de 1:6. Esta mezcla regioisomérica fue purificada en HPLC quiral AD (10% de isopropanol en hexano), y la primera fracción (fracción menor) fue obtenida como el compuesto
- 15 del título. ^1H NMR (400 MHz, METANOL- D_4): δ ppm 1.24 (t, $J = 7.23$ Hz, 3 H), 1.70–1.93 (m, 3 H), 2.13–2.36 (m, 3 H), 2.39–2.60 (m, 2 H), 2.86–3.09 (m, 2 H), 3.12–3.25 (m, 2 H), 3.26–3.41 (m, 1 H), 3.52–3.63 (m, 1 H), 3.67–3.78 (m, 1 H), 4.10 (q, $J = 7.29$ Hz, 2 H), 4.24–4.40 (m, 1 H), 6.90–6.99 (m, 1 H), 7.02–7.12 (m, 1 H), 7.39 (s, 1 H). MS ($M+1$): 443.2

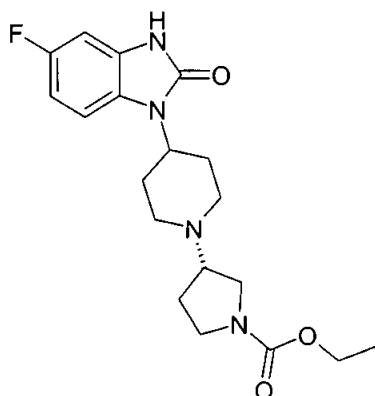
20

Ejemplo 48. Etil (3S)-3-[4-(5-trifluorometoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato



La segunda fracción (fracción mayor) del ejemplo 47 fue obtenida como el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, METANOL-D₄): δ ppm 1.23 (t, *J* = 7.03 Hz, 3 H), 1.71–1.92 (m, 3 H), 2.10–2.34 (m, 3 H), 2.40–2.57 (m, 2 H), 2.84–3.08 (m, 2 H), 3.09–3.22 (m, 2 H), 3.25–3.38 (m, 1 H), 3.51–3.62 (m, 1 H), 3.65–3.77 (m, 1 H), 4.09 (q, *J* = 7.03 Hz, 2 H), 4.20–4.36 (m, 1 H), 6.90–7.00 (m, 2 H), 7.37 (d, *J* = 8.59 Hz, 1 H). MS (*M*+1): 443.2

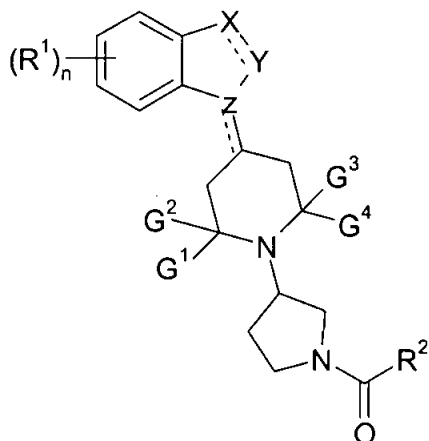
Ejemplo 49. Etil (3*S*)-3-[4-(5-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato



Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 43, el compuesto del título fue preparado a partir de 4-fluorobenceno-1,2-diamina y (S)-etil 3-(4-oxopiperidin-1-il)pirrolidina-1-carboxilato para dar una mezcla de regioisómeros en una relación de 3:2. La mezcla regioisomérica fue purificada por HPLC quiral AD (10% de isopropanol en hexano que contiene 0.1% dietilamina), y la segunda fracción fue obtenida como el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, METANOL-D₄): δ ppm 1.25 (t, *J* = 7.13 Hz, 3 H), 2.03–2.30 (m, 3 H), 2.40–2.56 (m, 1 H), 2.70–2.90 (m, 2

Lo que se reivindica es:

1. Un compuesto de la fórmula IA, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, diastereómero, enantiómero, o una mezcla de los mismos:



5

IA

donde

R^1 es independientemente seleccionado de hidrógeno, halógeno, C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil, $-CN$, $-C(=O)-OR$, $-C(=O)-NR_2$, hidroxil, C_{1-6} alcoxi, trifluorometil, FCH_2- , F_2CH- , CHF_2O- , CF_3O- , C_{6-10} aril, y C_{2-9} heteroaril;

10

R^2 es seleccionado de hidrógeno, C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilamino, di- C_{1-6} alquilamino, C_{6-10} aril, C_{6-10} ariloxi, C_{2-9} heteroaril, C_{2-9} heteroariloxi, C_{3-5} heterocicloalquiloxi, C_{3-9} heterocicloalquil, C_{6-10} aril- C_{1-3} alcoxi, C_{6-10} aril- C_{1-3} alquil, C_{2-9} heteroaril- C_{1-3} alcoxi, C_{2-9} heteroaril- C_{1-3} alquil, C_{3-6} heterocicloalquil- C_{1-3} alcoxi, C_{3-6} heterocicloalquil- C_{1-3} alquil, C_{3-9} cicloalquil, C_{3-6} cicloalquiloxi, y C_{3-6} cicloalquil- C_{1-3} alquil, C_{3-6} cicloalquil- C_{1-3} alcoxi, donde dichos C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilamino, di- C_{1-6} alquilamino, C_{6-10} aril, C_{6-10} ariloxi, C_{2-9} heteroaril, C_{2-9} heteroariloxi, C_{3-5} heterocicloalquiloxi, C_{3-9} heterocicloalquil, C_{6-10} aril- C_{1-3} alcoxi, C_{6-10} aril- C_{1-3} alquil, C_{2-9} heteroaril- C_{1-3} alcoxi, C_{2-9} heteroaril- C_{1-3} alquil, C_{3-6} heterocicloalquil- C_{1-3} alcoxi, C_{3-6} heterocicloalquil- C_{1-3} alquil, C_{3-9} cicloalquil, C_{3-6} cicloalquiloxi, y C_{3-6} cicloalquil- C_{1-3} alquil, C_{3-6} cicloalquil- C_{1-3} alcoxi son opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de $-CN$, $-SR$, $-OR$, $-O(CH_2)_p-OR$, R , $-C(=O)-R$, $-CO_2R$, $-SO_2R$, $-SO_2NR_2$, halógeno, $-NO_2$, $-NR_2$, $-(CH_2)_pNR_2$, y $-C(=O)-NR_2$;

20

G^1 , G^2 , G^3 y G^4 son independientemente seleccionados de H y metil; o dos de G^1 , G^2 , G^3 y G^4 son enlazados para formar un C_{1-4} alquileno, y los otros dos son independientemente seleccionados de H y metil;

n es 1, 2, 3 ó 4;

- 5 cada R es independientemente hidrógeno, C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil o C_{1-6} alquil halogenado; y

X, Y y Z son independientemente seleccionados de C(=O), NH, N-CH₃, N, C, CH₂, y CH, donde al menos uno de X, Y y Z es seleccionado de NH, N-CH₃ y N; donde como máximo uno de X, Y y Z es C(=O); y donde Z no es C(=O).

10

2. Un compuesto como el reivindicado en la reivindicación 1, donde

R^2 es seleccionado de hidrógeno, C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilamino, di- C_{1-6} alquilamino, C_{2-9} heteroaril, C_{3-6} heterocicloalquil- C_{1-3} alquil y benciloxi, donde dichos C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilamino, di- C_{1-6} alquilamino, C_{2-9} heteroaril, C_{3-6} heterocicloalquil- C_{1-3} alquil y benciloxi son
15 opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados de amino, halógeno, hidroxil, C_{1-6} alcoxi y -CN.

3. Un compuesto como el reivindicado en la reivindicación 1, donde

20 R^2 es seleccionado de hidrógeno, C_{1-4} alquil, C_{1-4} alcoxi, C_{3-6} heterocicloalquil- C_{1-3} alquil, C_{3-6} cicloalquil, C_{3-6} heterocicloalquil, C_{1-4} alquilamino, di- C_{1-4} alquilamino, C_{4-6} heteroaril y benciloxi.

4. Un compuesto como el reivindicado en la reivindicación 1, donde

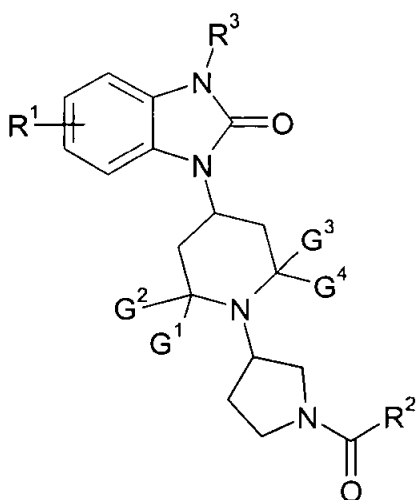
25 R^1 es seleccionado de hidrógeno, halógeno, metil, etil, -CN, -C(=O)-NH₂, -CO₂CH₃, -CO₂H, hidroxil, metoxi, etoxi, isopropoxi, trifluorometil, FCH₂-, F₂CH-, CHF₂O-, y CF₃O-.

5. Un compuesto como el reivindicado en la reivindicación 1, donde

30 Z es seleccionado de N, C y CH.

6. Un compuesto como el reivindicado en la reivindicación 1, donde Y es seleccionado de N y C(=O).

7. Un compuesto como el reivindicado en la reivindicación 1, donde X es seleccionado de CH₂, NH y N-CH₃.
8. Un compuesto como el reivindicado en la reivindicación 1, donde G¹, G², G³ y G⁴ son independientemente seleccionados de -H y metil.
9. Un compuesto como el reivindicado en la reivindicación 1, donde G¹, G², G³ y G⁴ son -H.
10. Un compuesto como el reivindicado en la reivindicación 1, donde G² y G³ son enlazados para formar un etileno, y G¹ y G⁴ son independientemente seleccionados de -H y metil.
11. Un compuesto de la fórmula IIA, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, diastereómero, enantiómero, o una mezcla de los mismos:



IIA

- donde
- 20 R¹ es independientemente seleccionado de hidrógeno, halógeno, C₁₋₆alquil, C₂₋₆alquenil, -CN, -C(=O)-OR, -C(=O)-NR₂, hidroxil, C₁₋₆alcoxi, trifluorometil, FCH₂-, F₂CH-, CHF₂O-, CF₃O-, C₆₋₁₀aril, y C₂₋₉heteroaril;
- R² es seleccionado de hidrógeno, C₁₋₆alquil, C₂₋₆alquenil, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alquilamino, di-C₁₋₆alquilamino, C₆₋₁₀aril, C₆₋₁₀ariloxi, C₂₋₉heteroaril, C₂₋₉heteroariloxi, C₃₋₅heterocicloalquiloxi, C₃₋₉heterocicloalquil, C₆₋₁₀aril-C₁₋₃alcoxi, C₆₋
- 25

- 10 aril-C₁₋₃alquil, C₂₋₉heteroaril-C₁₋₃alcoxi, C₂₋₉heteroaril-C₁₋₃alquil, C₃₋₆heterocicloalquil-C₁₋₃alcoxi, C₃₋₆heterocicloalquil-C₁₋₃alquil, C₃₋₉cicloalquil, C₃₋₆cicloalquiloxi, y C₃₋₆cicloalquil-C₁₋₃alquil, C₃₋₆cicloalquil-C₁₋₃alcoxi, donde dichos C₁₋₆alquil, C₂₋₆alquenil, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alquilamino, di-C₁₋₆alquilamino, C₆₋₁₀aril, C₆₋₁₀ariloxi, C₂₋₉heteroaril, C₂₋₉heteroariloxi, C₃₋₅heterocicloalquiloxi, C₃₋₉heterocicloalquil, C₆₋₁₀aril-C₁₋₃alcoxi, C₆₋₁₀aril-C₁₋₃alquil, C₂₋₉heteroaril-C₁₋₃alcoxi, C₂₋₉heteroaril-C₁₋₃alquil, C₃₋₆heterocicloalquil-C₁₋₃alcoxi, C₃₋₆heterocicloalquil-C₁₋₃alquil, C₃₋₉cicloalquil, C₃₋₆cicloalquiloxi, y C₃₋₆cicloalquil-C₁₋₃alquil, C₃₋₆cicloalquil-C₁₋₃alcoxi son opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de -
- 10 CN, -SR, -OR, -O(CH₂)_p-OR, R, -C(=O)-R, -CO₂R, -SO₂R, -SO₂NR₂, halógeno, -NO₂, -NR₂, -(CH₂)_pNR₂, y -C(=O)-NR₂;

R³ es H o C₁₋₄ alquil;

- G¹, G², G³ y G⁴ son independientemente seleccionados de H y metil; o dos de G¹, G², G³ y G⁴ son enlazados para formar un C₁₋₄alquileo, y los otros dos son
- 15 independientemente seleccionados de H y metil; y
- cada R es independientemente hidrógeno, C₁₋₆alquil, C₂₋₆alquenil o C₁₋₆alquil halogenado.

12. Un compuesto como el reivindicado en la reivindicación 11, donde R¹ de la fórmula IIA es independientemente seleccionado de hidrógeno, halógeno, C₁₋₃alquil, -CN, -C(=O)-OH, -C(=O)-NH₂, hidroxil, metoxil, etoxil, isopropoxil, trifluorometil, FCH₂-, F₂CH-, CF₃O-, y CHF₂O-.
- 20

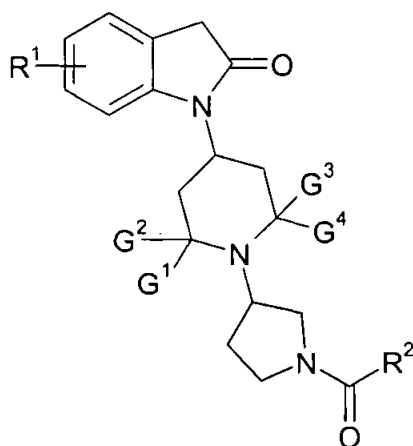
13. Un compuesto como el reivindicado en la reivindicación 11, donde R¹ de la fórmula IIA es seleccionado de hidrógeno, halógeno, -CN, metoxil y C₁₋₃alquil.
- 25

14. Un compuesto como el reivindicado en la reivindicación 11, donde R² de la fórmula IIA es seleccionado de hidrógeno, C₁₋₆alquil, C₂₋₆alquenil, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alquilamino, di-C₁₋₆alquilamino, C₂₋₉heteroaril, C₃₋₆heterocicloalquil-C₁₋₃alquil y benciloxil, donde dichos C₁₋₆alquil, C₂₋₆alquenil, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alquilamino, di-C₁₋₆alquilamino, C₂₋₉heteroaril, C₃₋₆heterocicloalquil-C₁₋₃alquil y benciloxil son opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados de amino, halógeno, hidroxil, C₁₋₆alcoxi y -CN.
- 30

15. Un compuesto como el reivindicado en la reivindicación 11, donde R^2 de la fórmula IIA es seleccionado de hidrógeno, C_{1-4} alquil, C_{1-4} alcoxi, C_{3-6} heterocicloalquil- C_{1-3} alquil, C_{3-6} cicloalquil, C_{3-6} heterocicloalquil, C_{1-4} alquilamino, di- C_{1-4} alquilamino, C_{4-6} heteroaril y benciloxi.

5

16. Un compuesto de la fórmula IIIA, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, diastereómero, enantiómero, o una mezcla de los mismos:



IIIA

10 donde

R^1 es independientemente seleccionado de hidrógeno, halógeno, C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil, $-CN$, $-C(=O)-OR$, $-C(=O)-NR_2$, hidroxil, C_{1-6} alcoxi, trifluorometil, FCH_2- , F_2CH- , CHF_2O- , CF_3O- , C_{6-10} aril, y C_{2-9} heteroaril;

R^2 es seleccionado de hidrógeno, C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilamino, di- C_{1-6} alquilamino, C_{6-10} aril, C_{6-10} ariloxi, C_{2-9} heteroaril, C_{2-9} heteroariloxi, C_{3-5} heterocicloalquiloxi, C_{3-9} heterocicloalquil, C_{6-10} aril- C_{1-3} alcoxi, C_{6-10} aril- C_{1-3} alquil, C_{2-9} heteroaril- C_{1-3} alcoxi, C_{2-9} heteroaril- C_{1-3} alquil, C_{3-6} heterocicloalquil- C_{1-3} alcoxi, C_{3-6} heterocicloalquil- C_{1-3} alquil, C_{3-9} cicloalquil, C_{3-6} cicloalquiloxi, y C_{3-6} cicloalquil- C_{1-3} alquil, C_{3-6} cicloalquil- C_{1-3} alcoxi, donde dichos

15 C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilamino, di- C_{1-6} alquilamino, C_{6-10} aril, C_{6-10} ariloxi, C_{2-9} heteroaril, C_{2-9} heteroariloxi, C_{3-5} heterocicloalquiloxi, C_{3-9} heterocicloalquil, C_{6-10} aril- C_{1-3} alcoxi, C_{6-10} aril- C_{1-3} alquil, C_{2-9} heteroaril- C_{1-3} alcoxi, C_{2-9} heteroaril- C_{1-3} alquil, C_{3-6} heterocicloalquil- C_{1-3} alcoxi, C_{3-6} heterocicloalquil- C_{1-3} alquil, C_{3-9} cicloalquil, C_{3-6} cicloalquiloxi, y C_{3-6} cicloalquil- C_{1-3} alquil, C_{3-6} cicloalquil- C_{1-3} alcoxi, donde dichos

20 C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilamino, di- C_{1-6} alquilamino, C_{6-10} aril, C_{6-10} ariloxi, C_{2-9} heteroaril, C_{2-9} heteroariloxi, C_{3-5} heterocicloalquiloxi, C_{3-9} heterocicloalquil, C_{6-10} aril- C_{1-3} alcoxi, C_{6-10} aril- C_{1-3} alquil, C_{2-9} heteroaril- C_{1-3} alcoxi, C_{2-9} heteroaril- C_{1-3} alquil, C_{3-6} heterocicloalquil- C_{1-3} alcoxi, C_{3-6} heterocicloalquil- C_{1-3} alquil, C_{3-9} cicloalquil, C_{3-6} cicloalquiloxi, y C_{3-6} cicloalquil- C_{1-3} alquil, C_{3-6} cicloalquil- C_{1-3} alcoxi son opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de

25

-CN, -SR, -OR, -O(CH₂)_p-OR, R, -C(=O)-R, -CO₂R, -SO₂R, -SO₂NR₂, halógeno, -NO₂, -NR₂, -(CH₂)_pNR₂, y -C(=O)-NR₂;

G¹, G², G³ y G⁴ son independientemente seleccionados de H y metil; o dos de G¹, G², G³ y G⁴ son enlazados para formar un C₁₋₄alquileno, y los otros dos son

5 independientemente seleccionados de H y metil; y

cada R es independientemente hidrógeno, C₁₋₆alquil, C₂₋₆alquenil o C₁₋₆alquil halogenado.

10 17. Un compuesto como el reivindicado en la reivindicación 16, donde R¹ de la fórmula IIIA es independientemente seleccionado de hidrógeno, halógeno, C₁₋₃alquil, -CN, -C(=O)-OH, -C(=O)-NH₂, hidroxil, metoxil, etoxil, isopropoxil, trifluorometil, FCH₂-, F₂CH-, CF₃O-, y CHF₂O-.

15 18. Un compuesto como el reivindicado en la reivindicación 16, donde R¹ de la fórmula IIIA es seleccionado de hidrógeno, halógeno, -CN, metoxil y C₁₋₃alquil.

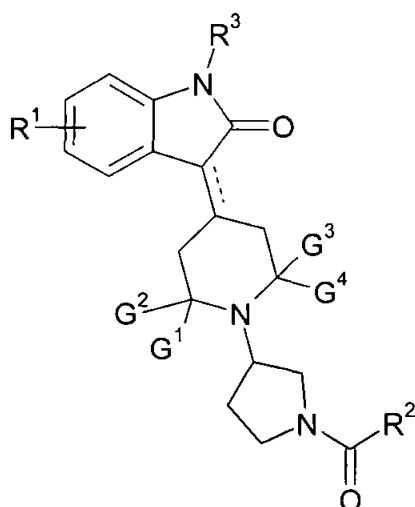
19. Un compuesto como el reivindicado en la reivindicación 16, donde R² de la fórmula IIIA es seleccionado de hidrógeno, C₁₋₆alquil, C₂₋₆alquenil, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alquilamino, di-C₁₋₆alquilamino, C₂₋₉heteroaril, C₃₋₆heterocicloalquil-C₁₋₃alquil y benciloxil, donde dichos C₁₋₆alquil, C₂₋₆alquenil, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alquilamino, di-C₁₋₆alquilamino, C₂₋₉heteroaril, C₃₋₆heterocicloalquil-C₁₋₃alquil y benciloxil son opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados de amino, halógeno, hidroxil, C₁₋₆alcoxi y -CN.

25

20. Un compuesto como el reivindicado en la reivindicación 16, donde R² de la fórmula IIIA es seleccionado de hidrógeno, C₁₋₄alquil, C₁₋₄alcoxi, C₃₋₆heterocicloalquil-C₁₋₃alquil, C₃₋₆cicloalquil, C₃₋₆heterocicloalquil, C₁₋₄alquilamino, di-C₁₋₄alquilamino, C₄₋₆heteroaril y benciloxil.

30

21. Un compuesto de la fórmula IVA, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, diastereómero, enantiómero, o una mezcla de los mismos:

**IVA**

donde

- R^1 es independientemente seleccionado de hidrógeno, halógeno, C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenal, $-CN$, $-C(=O)-OR$, $-C(=O)-NR_2$, hidroxil, C_{1-6} alcoxi, trifluorometil, FCH_2- , F_2CH- , CHF_2O- , CF_3O- , C_{6-10} aril, y C_{2-9} heteroaril;
- R^2 es seleccionado de hidrógeno, C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenal, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilamino, di- C_{1-6} alquilamino, C_{6-10} aril, C_{6-10} ariloxi, C_{2-9} heteroaril, C_{2-9} heteroariloxi, C_{3-5} heterocicloalquiloxi, C_{3-9} heterocicloalquil, C_{6-10} aril- C_{1-3} alcoxi, C_{6-10} aril- C_{1-3} alquil, C_{2-9} heteroaril- C_{1-3} alcoxi, C_{2-9} heteroaril- C_{1-3} alquil, C_{3-6} heterocicloalquil- C_{1-3} alcoxi, C_{3-6} heterocicloalquil- C_{1-3} alquil, C_{3-9} cicloalquil, C_{3-6} cicloalquiloxi, y C_{3-6} cicloalquil- C_{1-3} alquil, C_{3-6} cicloalquil- C_{1-3} alcoxi, donde dichos C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenal, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilamino, di- C_{1-6} alquilamino, C_{6-10} aril, C_{6-10} ariloxi, C_{2-9} heteroaril, C_{2-9} heteroariloxi, C_{3-5} heterocicloalquiloxi, C_{3-9} heterocicloalquil, C_{6-10} aril- C_{1-3} alcoxi, C_{6-10} aril- C_{1-3} alquil, C_{2-9} heteroaril- C_{1-3} alcoxi, C_{2-9} heteroaril- C_{1-3} alquil, C_{3-6} heterocicloalquil- C_{1-3} alcoxi, C_{3-6} heterocicloalquil- C_{1-3} alquil, C_{3-9} cicloalquil, C_{3-6} cicloalquiloxi, y C_{3-6} cicloalquil- C_{1-3} alquil, C_{3-6} cicloalquil- C_{1-3} alcoxi son opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de $-CN$, $-SR$, $-OR$, $-O(CH_2)_p-OR$, R , $-C(=O)-R$, $-CO_2R$, $-SO_2R$, $-SO_2NR_2$, halógeno, $-NO_2$, $-NR_2$, $-(CH_2)_pNR_2$, y $-C(=O)-NR_2$;

R^3 es H o C_{1-4} alquil;

G^1 , G^2 , G^3 y G^4 son independientemente seleccionados de H y metil; o dos de G^1 , G^2 , G^3 y G^4 son enlazados para formar un C_{1-4} alquileo, y los otros dos son independientemente seleccionados de H y metil; y

118

cada R es independientemente hidrógeno, C₁₋₆alquil, C₂₋₆alquenil o C₁₋₆alquil halogenado.

22. Un compuesto como el reivindicado en la reivindicación 21, donde R¹ de la
5 fórmula IVA es independientemente seleccionado de hidrógeno, halógeno, C₁₋₃alquil,
-CN, -C(=O)-OH, -C(=O)-NH₂, hidroxil, metoxil, etoxil, isopropoxil, trifluorometil,
FCH₂-, F₂CH-, CF₃O-, y CHF₂O-.

23. Un compuesto como el reivindicado en la reivindicación 21, donde R¹ de la
10 fórmula IVA es seleccionado de hidrógeno, halógeno, -CN, metoxil y C₁₋₃alquil.

24. Un compuesto como el reivindicado en la reivindicación 21, donde R² de la
fórmula IVA es seleccionado de hidrógeno, C₁₋₆alquil, C₂₋₆alquenil, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆
alquilamino, di-C₁₋₆alquilamino, C₂₋₉heteroaril, C₃₋₆heterocicloalquil-C₁₋₃alquil y
15 benciloxil, donde dicho C₁₋₆alquil, C₂₋₆alquenil, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alquilamino, di-C₁₋₆
alquilamino, C₂₋₉heteroaril, C₃₋₆heterocicloalquil-C₁₋₃alquil y benciloxil son
opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados de amino, halógeno,
hidroxil, C₁₋₆alcoxi y -CN.

20 25. Un compuesto como el reivindicado en la reivindicación 21, donde R² de la
fórmula IVA es seleccionado de hidrógeno, C₁₋₄alquil, C₁₋₄alcoxi, C₃₋₆
heterocicloalquil-C₁₋₃alquil, C₃₋₆cicloalquil, C₃₋₆heterocicloalquil, C₁₋₄alquilamino, di-
C₁₋₄alquilamino, C₄₋₆heteroaril y benciloxil.

25 26. Un compuesto seleccionado de
Etil 3-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato;
Etil 3-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-
carboxilato;
Etil 3-[4-(5-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-
30 il]pirrolidina-1-carboxilato;
Bencil 3-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-
carboxilato;
t-Butil 3-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-
carboxilato;

- Isopropil 3-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato;
- 1-[1-(1-butirilpirrolidin-3-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona;
- N,N*-dimetil-3-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxamida;
- 5 1-{1-[1-(3-metilbutanoil)pirrolidin-3-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona;
- Etil 3-[4-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato;
- 10 Etil 3-[4-(1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato;
- Etil 3-[4-(2-oxo-1,2-dihidro-3*H*-indol-3-ilideno)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato;
- Etil 3-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato;
- tert*-Butil (3*S*)-3-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato;
- 15 Etil (3*S*)-3-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato;
- Etil (3*R*)-3-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato;
- 20 Metil (3*S*)-3-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato;
- iso*-Propil (3*S*)-3-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato;
- 1-{1-[(3*S*)-1-(ciclopentilcarbonil)pirrolidin-3-il]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona;
- 25 1-(1-{(3*S*)-1-[(2*S*)-tetrahidrofuran-2-ilcarbonil]pirrolidin-3-il}piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona;
- 1-(1-{(3*S*)-1-[(1-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]pirrolidin-3-il}piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona;
- 30 1-(1-{(3*S*)-1-[4-(2-oxopirrolidin-1-il)butanoil]pirrolidin-3-il}piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona;
- 1-(1-{(3*S*)-1-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propanoil]pirrolidin-3-il}piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona;

- 1-metil-3-(1-((3S)-1-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propanoil]pirrolidin-3-il)piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona;
 (3S)-N-etil-3-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxamida;
- 5 Etil (3S)-3-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato;
 Etil (3R)-3-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato;
 Metil (3S)-3-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-
- 10 carboxilato;
 1-(1-((3S)-1-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propanoil]pirrolidin-3-il)piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona;
 Etil 3-[3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]pirrolidina-1-carboxilato;
- 15 Etil 3-[4-(7-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato;
 Etil 3-[4-(5-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato;
 Etil 3-[4-(4-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-
- 20 il]pirrolidina-1-carboxilato ;
 Etil 3-[4-(6-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato;
 (3S) Etil 3-[4-(6-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato;
- 25 (3R) Etil 3-[4-(6-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato;
 (3S) Etil 3-[4-(6-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato;
 (3R) etil 3-[4-(6-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-
- 30 il]pirrolidina-1-carboxilato;
 (3S) Etil 3-[4-(6-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato;

- (3R) etil 3-[4-(6-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato;
- Etil (3S)-3-[4-(6-ciano-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato;
- 5 Etil (3S)-3-[4-(6-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato;
- Etil (3S)-3-[4-(6-trifluorometil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato;
- Etil (3S)-3-[4-(5-trifluorometil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato;
- 10 Etil (3S)-3-[4-(6-*tert*-butil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato;
- Etil (3S)-3-[4-(5-*tert*-butil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato;
- 15 Etil (3S)-3-[4-(6-trifluorometoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato;
- Etil (3S)-3-[4-(5-trifluorometoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato;
- Etil (3S)-3-[4-(5-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato;
- 20 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

27. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-26 para el uso como un medicamento.
- 25
28. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-26 en la fabricación de un medicamento para la terapia del dolor.
29. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-26 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.
- 30

30. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-26 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la esquizofrenia.

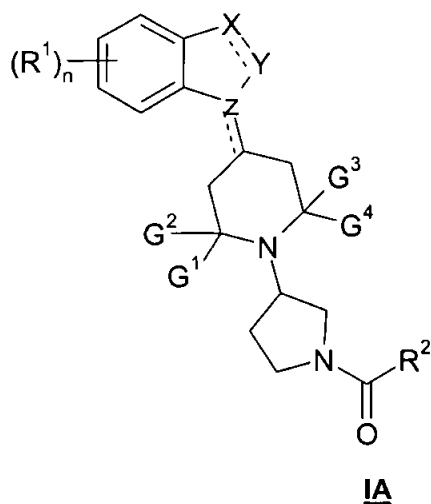
5 31. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-26 y un portador farmacéuticamente aceptable.

32. Un método para la terapia del dolor en un animal de sangre caliente, que comprende el paso de administrar a dicho animal necesitado de tal terapia una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-26.

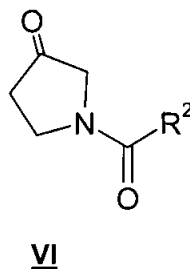
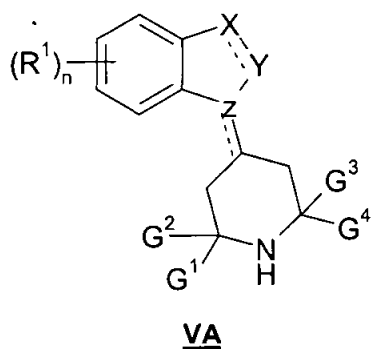
33. Un método para la terapia de la enfermedad de Alzheimer en un animal de sangre caliente, que comprende el paso de administrar a dicho animal necesitado de tal terapia una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-26.

34. Un método para la terapia de la esquizofrenia en un animal de sangre caliente, que comprende el paso de administrar a dicho animal necesitado de tal terapia una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-26.

35. Un proceso para preparar un compuesto de la fórmula IA, que comprende:



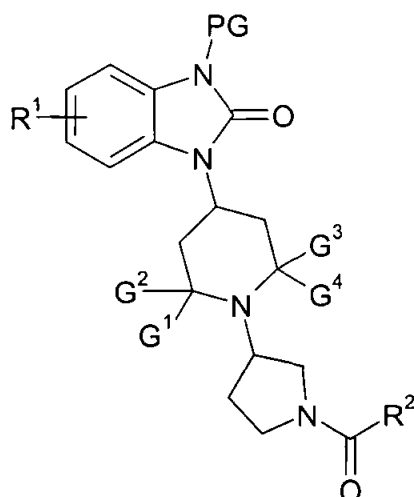
reaccionar un compuesto de la fórmula VA con un compuesto de la fórmula VI,



donde

- 5 R¹ es independientemente seleccionado de hidrógeno, halógeno, C₁₋₆alquil, C₂₋₆alquenil, -CN, -C(=O)-OR, -C(=O)-NR₂, hidroxil, C₁₋₆alcoxi, trifluorometil, FCH₂-, F₂CH-, CHF₂O-, CF₃O-, C₆₋₁₀aril, y C₂₋₉heteroaril;
- R² es seleccionado de hidrógeno, C₁₋₆alquil, C₂₋₆alquenil, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alquilamino, di-C₁₋₆alquilamino, C₆₋₁₀aril, C₆₋₁₀ariloxi, C₂₋₉heteroaril, C₂₋₉heteroariloxi, C₃₋₅heterocicloalquiloxi, C₃₋₉heterocicloalquil, C₆₋₁₀aril-C₁₋₃alcoxi, C₆₋₁₀aril-C₁₋₃alquil, C₂₋₉heteroaril-C₁₋₃alcoxi, C₂₋₉heteroaril-C₁₋₃alquil, C₃₋₆heterocicloalquil-C₁₋₃alcoxi, C₃₋₆heterocicloalquil-C₁₋₃alquil, C₃₋₉cicloalquil, C₃₋₆cicloalquiloxi, y C₃₋₆cicloalquil-C₁₋₃alquil, C₃₋₆cicloalquil-C₁₋₃alcoxi, donde dichos C₁₋₆alquil, C₂₋₆alquenil, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alquilamino, di-C₁₋₆alquilamino, C₆₋₁₀aril, C₆₋₁₀ariloxi, C₂₋₉heteroaril, C₂₋₉heteroariloxi, C₃₋₅heterocicloalquiloxi, C₃₋₉heterocicloalquil, C₆₋₁₀aril-C₁₋₃alcoxi, C₆₋₁₀aril-C₁₋₃alquil, C₂₋₉heteroaril-C₁₋₃alcoxi, C₂₋₉heteroaril-C₁₋₃alquil, C₃₋₆heterocicloalquil-C₁₋₃alcoxi, C₃₋₆heterocicloalquil-C₁₋₃alquil, C₃₋₉cicloalquil, C₃₋₆cicloalquiloxi, y C₃₋₆cicloalquil-C₁₋₃alquil, C₃₋₆cicloalquil-C₁₋₃alcoxi son opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de -
- 15 CN, -SR, -OR, -O(CH₂)_p-OR, R, -C(=O)-R, -CO₂R, -SO₂R, -SO₂NR₂, halógeno, -NO₂, -NR₂, -(CH₂)_pNR₂, y -C(=O)-NR₂;
- G¹, G², G³ y G⁴ son independientemente seleccionados de H y metil; o dos de G¹, G², G³ y G⁴ son enlazados para formar un C₁₋₄alquileo, y los otros dos son independientemente seleccionados de H y metil; y
- 25 cada R es independientemente hidrógeno, C₁₋₆alquil, C₂₋₆alquenil o C₁₋₆alquil halogenado.

36. Un compuesto de la fórmula VIIA,

**VIIA**

donde

- R^1 es independientemente seleccionado de hidrógeno, halógeno, C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil, $-CN$, $-C(=O)-OR$, $-C(=O)-NR_2$, hidroxil, C_{1-6} alcoxi, trifluorometil, FCH_2- , F_2CH- , CHF_2O- , CF_3O- , C_{6-10} aril, y C_{2-9} heteroaril;
- R^2 es seleccionado de hidrógeno, C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilamino, di- C_{1-6} alquilamino, C_{6-10} aril, C_{6-10} ariloxi, C_{2-9} heteroaril, C_{2-9} heteroariloxi, C_{3-5} heterocicloalquiloxi, C_{3-9} heterocicloalquil, C_{6-10} aril- C_{1-3} alcoxi, C_{6-10} aril- C_{1-3} alquil, C_{2-9} heteroaril- C_{1-3} alcoxi, C_{2-9} heteroaril- C_{1-3} alquil, C_{3-6} heterocicloalquil- C_{1-3} alcoxi, C_{3-6} heterocicloalquil- C_{1-3} alquil, C_{3-9} cicloalquil, C_{3-6} cicloalquiloxi, y C_{3-6} cicloalquil- C_{1-3} alquil, C_{3-6} cicloalquil- C_{1-3} alcoxi, donde dichos C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilamino, di- C_{1-6} alquilamino, C_{6-10} aril, C_{6-10} ariloxi, C_{2-9} heteroaril, C_{2-9} heteroariloxi, C_{3-5} heterocicloalquiloxi, C_{3-9} heterocicloalquil, C_{6-10} aril- C_{1-3} alcoxi, C_{6-10} aril- C_{1-3} alquil, C_{2-9} heteroaril- C_{1-3} alcoxi, C_{2-9} heteroaril- C_{1-3} alquil, C_{3-6} heterocicloalquil- C_{1-3} alcoxi, C_{3-6} heterocicloalquil- C_{1-3} alquil, C_{3-9} cicloalquil, C_{3-6} cicloalquiloxi, y C_{3-6} cicloalquil- C_{1-3} alquil, C_{3-6} cicloalquil- C_{1-3} alcoxi son opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de $-CN$, $-SR$, $-OR$, $-O(CH_2)_p-OR$, R , $-C(=O)-R$, $-CO_2R$, $-SO_2R$, $-SO_2NR_2$, halógeno, $-NO_2$, $-NR_2$, $-(CH_2)_pNR_2$, y $-C(=O)-NR_2$;

G^1 , G^2 , G^3 y G^4 son independientemente seleccionados de H y metil; o dos de G^1 , G^2 , G^3 y G^4 son enlazados para formar un C_{1-4} alquileo, y los otros dos son independientemente seleccionados de H y metil;

cada R es independientemente hidrógeno, C₁₋₆alquil, C₂₋₆alquenil o C₁₋₆alquil halogenado;

y

PG es seleccionado de -C(=O)=O-t-Bu y -C(=O)-OBn.

5

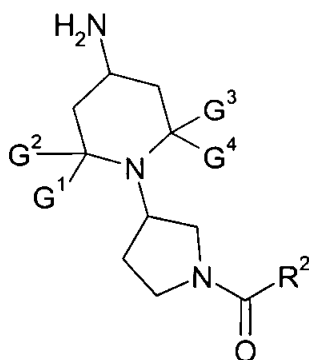
37. Un método para la terapia de la ansiedad en un animal de sangre caliente, que comprende el paso de administrar a dicho animal necesitado de tal terapia una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-26.

10

38. Un método para la terapia de la depresión en un animal de sangre caliente, que comprende el paso de administrar a dicho animal necesitado de tal terapia una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-26.

15

39. Un compuesto de la fórmula VIII,



VIII

donde

20 R² es seleccionado de hidrógeno, C₁₋₆alquil, C₂₋₆alquenil, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alquilamino, di-C₁₋₆alquilamino, C₆₋₁₀aril, C₆₋₁₀ariloxi, C₂₋₉heteroaril, C₂₋₉heteroariloxi, C₃₋₅heterocicloalquiloxi, C₃₋₉heterocicloalquil, C₆₋₁₀aril-C₁₋₃alcoxi, C₆₋₁₀aril-C₁₋₃alquil, C₂₋₉heteroaril-C₁₋₃alcoxi, C₂₋₉heteroaril-C₁₋₃alquil, C₃₋₆heterocicloalquil-C₁₋₃alcoxi, C₃₋₆heterocicloalquil-C₁₋₃alquil, C₃₋₉cicloalquil, C₃₋₆cicloalquiloxi, y C₃₋₆cicloalquil-C₁₋₃alquil, C₃₋₆cicloalquil-C₁₋₃alcoxi, donde dichos C₁₋₆alquil, C₂₋₆alquenil, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alquilamino, di-C₁₋₆alquilamino, C₆₋₁₀aril, C₆₋₁₀ariloxi, C₂₋₉heteroaril, C₂₋₉heteroariloxi, C₃₋₅heterocicloalquiloxi, C₃₋₉heterocicloalquil, C₆₋₁₀aril-C₁₋₃alcoxi, C₆₋₁₀aril-C₁₋₃alquil, C₂₋₉heteroaril-C₁₋₃alcoxi,

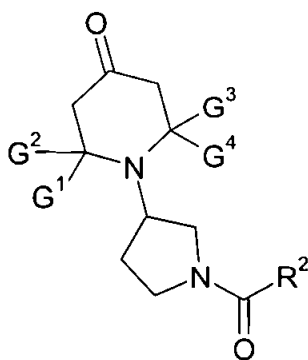
25

C_{2-9} heteroaril- C_{1-3} alquil, C_{3-6} heterocicloalquil- C_{1-3} alcoxi, C_{3-6} heterocicloalquil- C_{1-3} alquil, C_{3-9} cicloalquil, C_{3-6} cicloalquiloxi, y C_{3-6} cicloalquil- C_{1-3} alquil, C_{3-6} cicloalquil- C_{1-3} alcoxi son opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de -CN, -SR, -OR, -O(CH₂)_p-OR, R, -C(=O)-R, -CO₂R, -SO₂R, -SO₂NR₂, halógeno, -NO₂, -NR₂, -(CH₂)_pNR₂, y -C(=O)-NR₂;

G^1 , G^2 , G^3 y G^4 son independientemente seleccionados de H y metil; o dos de G^1 , G^2 , G^3 y G^4 son enlazados para formar un C_{1-4} alquileno, y los otros dos son independientemente seleccionados de H y metil; y

cada R es independientemente hidrógeno, C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil o C_{1-6} alquil halogenado.

40. Un compuesto de la fórmula IX



IX

15 donde

R^2 es seleccionado de hidrógeno, C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilamino, di- C_{1-6} alquilamino, C_{6-10} aril, C_{6-10} ariloxi, C_{2-9} heteroaril, C_{2-9} heteroariloxi, C_{3-5} heterocicloalquiloxi, C_{3-9} heterocicloalquil, C_{6-10} aril- C_{1-3} alcoxi, C_{6-10} aril- C_{1-3} alquil, C_{2-9} heteroaril- C_{1-3} alcoxi, C_{2-9} heteroaril- C_{1-3} alquil, C_{3-6} heterocicloalquil- C_{1-3} alcoxi, C_{3-6} heterocicloalquil- C_{1-3} alquil, C_{3-9} cicloalquil, C_{3-6} cicloalquiloxi, y C_{3-6} cicloalquil- C_{1-3} alquil, C_{3-6} cicloalquil- C_{1-3} alcoxi, donde dichos C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilamino, di- C_{1-6} alquilamino, C_{6-10} aril, C_{6-10} ariloxi, C_{2-9} heteroaril, C_{2-9} heteroariloxi, C_{3-5} heterocicloalquiloxi, C_{3-9} heterocicloalquil, C_{6-10} aril- C_{1-3} alcoxi, C_{6-10} aril- C_{1-3} alquil, C_{2-9} heteroaril- C_{1-3} alcoxi, C_{2-9} heteroaril- C_{1-3} alquil, C_{3-6} heterocicloalquil- C_{1-3} alcoxi, C_{3-6} heterocicloalquil- C_{1-3} alquil, C_{3-9} cicloalquil, C_{3-6} cicloalquiloxi, y C_{3-6} cicloalquil- C_{1-3} alquil, C_{3-6} cicloalquil- C_{1-3} alcoxi son opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de

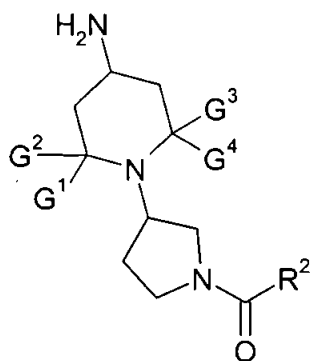
-CN, -SR, -OR, -O(CH₂)_p-OR, R, -C(=O)-R, -CO₂R, -SO₂R, -SO₂NR₂, halógeno, -NO₂, -NR₂, -(CH₂)_pNR₂, y -C(=O)-NR₂;

G¹, G², G³ y G⁴ son independientemente seleccionados de H y metil; o dos de G¹, G², G³ y G⁴ son enlazados para formar un C₁₋₄alquileno, y los otros dos son

5 independientemente seleccionados de H y metil; y

cada R es independientemente hidrógeno, C₁₋₆alquil, C₂₋₆alquenil o C₁₋₆alquil halogenado.

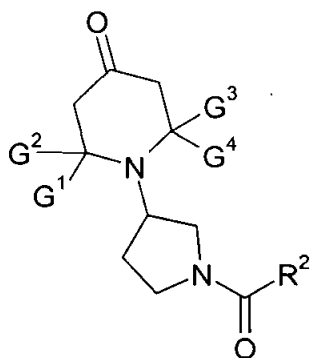
41. Un proceso para preparar un compuesto de la fórmula VIII, que comprende:



10

VIII

aminación reductora de un compuesto de la fórmula IX



IX

15

donde

R² es seleccionado de hidrógeno, C₁₋₆alquil, C₂₋₆alquenil, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alquilamino, di-C₁₋₆alquilamino, C₆₋₁₀aril, C₆₋₁₀ariloxi, C₂₋₉heteroaril, C₂₋₉heteroariloxi, C₃₋₉heterocicloalquiloxi, C₃₋₉heterocicloalquil, C₆₋₁₀aril-C₁₋₃alcoxi, C₆₋₁₀aril-C₁₋₃alquil, C₂₋₉heteroaril-C₁₋₃alcoxi, C₂₋₉heteroaril-C₁₋₃alquil, C₃₋₉heterocicloalquil-C₁₋₃alcoxi, C₃₋₉heterocicloalquil-C₁₋₃alquil, C₃₋₉cicloalquil, C₃₋₉cicloalquiloxi, y C₃₋₆cicloalquil-C₁₋₃alquil, C₃₋₆cicloalquil-C₁₋₃alcoxi, donde dichos

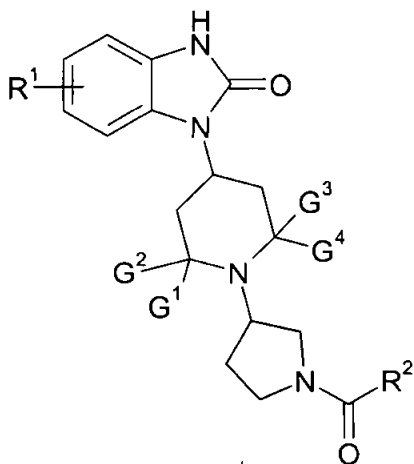
20

C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilamino, di- C_{1-6} alquilamino, C_{6-10} aril, C_{6-10} ariloxi, C_{2-9} heteroaril, C_{2-9} heteroariloxi, C_{3-5} heterocicloalquiloxi, C_{3-9} heterocicloalquil, C_{6-10} aril- C_{1-3} alcoxi, C_{6-10} aril- C_{1-3} alquil, C_{2-9} heteroaril- C_{1-3} alcoxi, C_{2-9} heteroaril- C_{1-3} alquil, C_{3-6} heterocicloalquil- C_{1-3} alcoxi, C_{3-6} heterocicloalquil- C_{1-3} alquil, C_{3-9} cicloalquil, C_{3-6} cicloalquiloxi, y C_{3-6} cicloalquil- C_{1-3} alquil, C_{3-6} cicloalquil- C_{1-3} alcoxi son opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de -CN, -SR, -OR, -O(CH₂)_p-OR, R, -C(=O)-R, -CO₂R, -SO₂R, -SO₂NR₂, halógeno, -NO₂, -NR₂, -(CH₂)_pNR₂, y -C(=O)-NR₂;

G^1 , G^2 , G^3 y G^4 son independientemente seleccionados de H y metil; o dos de G^1 , G^2 , G^3 y G^4 son enlazados para formar un C_{1-4} alquileo, y los otros dos son independientemente seleccionados de H y metil; y

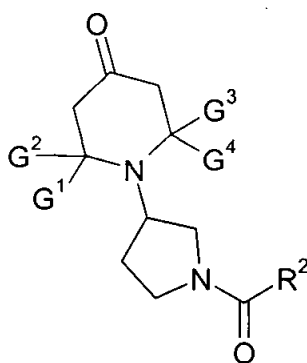
cada R es independientemente hidrógeno, C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil o C_{1-6} alquil halogenado.

42. Un método de preparación de un compuesto de la fórmula IIA que comprende

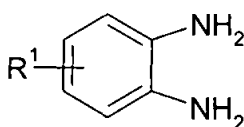


IIA

un primer paso de reaccionar un compuesto de la fórmula IX

IX

con un compuesto de la fórmula X en presencia de un agente reductor para formar un primer producto; y

X

reaccionar dicho primer producto con un reactivo de tipo fosgeno para formar el compuesto de la fórmula IIA

10 donde

R¹ es independientemente seleccionado de hidrógeno, halógeno, C₁₋₆alquil, C₂₋₆alquenil, -CN, -C(=O)-OR, -C(=O)-NR₂, hidroxil, C₁₋₆alcoxi, trifluorometil, FCH₂-, F₂CH-, CHF₂O-, CF₃O-, C₆₋₁₀aril, y C₂₋₉heteroaril;

R² es seleccionado de hidrógeno, C₁₋₆alquil, C₂₋₆alquenil, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alquilamino, di-C₁₋₆alquilamino, C₆₋₁₀aril, C₆₋₁₀ariloxi, C₂₋₉heteroaril, C₂₋₉heteroariloxi, C₃₋₅heterocicloalquiloxi, C₃₋₉heterocicloalquil, C₆₋₁₀aril-C₁₋₃alcoxi, C₆₋₁₀aril-C₁₋₃alquil, C₂₋₉heteroaril-C₁₋₃alcoxi, C₂₋₉heteroaril-C₁₋₃alquil, C₃₋₆heterocicloalquil-C₁₋₃alcoxi, C₃₋₆heterocicloalquil-C₁₋₃alquil, C₃₋₉cicloalquil, C₃₋₆cicloalquiloxi, y C₃₋₆cicloalquil-C₁₋₃alquil, C₃₋₆cicloalquil-C₁₋₃alcoxi, donde dichos C₁₋₆alquil, C₂₋₆alquenil, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alquilamino, di-C₁₋₆alquilamino, C₆₋₁₀aril, C₆₋₁₀ariloxi, C₂₋₉heteroaril, C₂₋₉heteroariloxi, C₃₋₅heterocicloalquiloxi, C₃₋₉heterocicloalquil, C₆₋₁₀aril-C₁₋₃alcoxi, C₆₋₁₀aril-C₁₋₃alquil, C₂₋₉heteroaril-C₁₋₃alcoxi, C₂₋₉heteroaril-C₁₋₃alquil, C₃₋₆heterocicloalquil-C₁₋₃alcoxi, C₃₋₆heterocicloalquil-C₁₋₃alquil, C₃₋₉cicloalquil, C₃₋₆cicloalquiloxi, y C₃₋₆cicloalquil-C₁₋₃alquil, C₃₋₆cicloalquil-C₁₋₃alcoxi son opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de

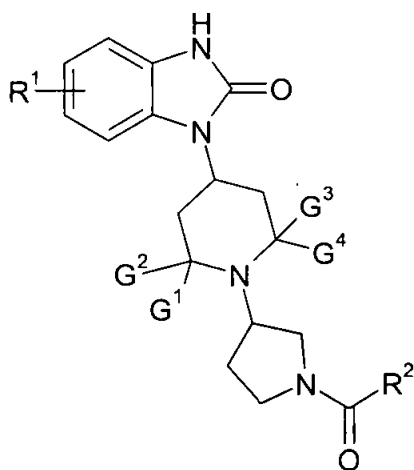
-CN, -SR, -OR, -O(CH₂)_p-OR, R, -C(=O)-R, -CO₂R, -SO₂R, -SO₂NR₂, halógeno, -NO₂, -NR₂, -(CH₂)_pNR₂, y -C(=O)-NR₂;

G¹, G², G³ y G⁴ son independientemente seleccionados de H y metil; o dos de G¹, G², G³ y G⁴ son enlazados para formar un C₁₋₄alquileno, y los otros dos son

5 independientemente seleccionados de H y metil; y

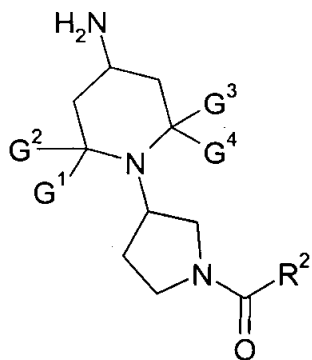
cada R es independientemente hidrógeno, C₁₋₆alquil, C₂₋₆alquenil o C₁₋₆alquil halogenado.

43. Un método de preparación de un compuesto de la fórmula IIA que
10 comprende



IIA

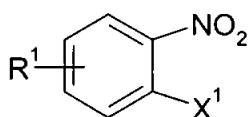
un primer paso de reaccionar un compuesto de la fórmula VIII



15

VIII

con un compuesto de la fórmula XI en presencia de un agente reductor para formar un primer producto que contiene un grupo nitro; y

**XI**

reducir el grupo nitro de dicho primer producto a un grupo amino para formar
5 un segundo producto;

reaccionar dicho segundo producto con un reactivo de tipo fosgeno para
formar el compuesto de la fórmula IIA

donde

R¹ es independientemente seleccionado de hidrógeno, halógeno, C₁₋₆alquil, C₂₋₆alquenil, -CN, -C(=O)-OR, -C(=O)-NR₂, hidroxil, C₁₋₆alcoxi, trifluorometil, FCH₂-,
10 F₂CH-, CHF₂O-, CF₃O-, C₆₋₁₀aril, y C₂₋₉heteroaril;

R² es seleccionado de hidrógeno, C₁₋₆alquil, C₂₋₆alquenil, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alquilamino, di-C₁₋₆alquilamino, C₆₋₁₀aril, C₆₋₁₀ariloxi, C₂₋₉heteroaril, C₂₋₉heteroariloxi, C₃₋₅heterocicloalquiloxi, C₃₋₉heterocicloalquil, C₆₋₁₀aril-C₁₋₃alcoxi, C₆₋₁₀aril-C₁₋₃alquil, C₂₋₉heteroaril-C₁₋₃alcoxi, C₂₋₉heteroaril-C₁₋₃alquil, C₃₋₆heterocicloalquil-C₁₋₃alcoxi, C₃₋₆heterocicloalquil-C₁₋₃alquil, C₃₋₉cicloalquil, C₃₋₆cicloalquiloxi, y C₃₋₆cicloalquil-C₁₋₃alquil, C₃₋₆cicloalquil-C₁₋₃alcoxi, donde dichos
15 C₁₋₆alquil, C₂₋₆alquenil, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alquilamino, di-C₁₋₆alquilamino, C₆₋₁₀aril, C₆₋₁₀ariloxi, C₂₋₉heteroaril, C₂₋₉heteroariloxi, C₃₋₅heterocicloalquiloxi, C₃₋₉heterocicloalquil, C₆₋₁₀aril-C₁₋₃alcoxi, C₆₋₁₀aril-C₁₋₃alquil, C₂₋₉heteroaril-C₁₋₃alcoxi, C₂₋₉heteroaril-C₁₋₃alquil, C₃₋₆heterocicloalquil-C₁₋₃alcoxi, C₃₋₆heterocicloalquil-C₁₋₃alquil, C₃₋₉cicloalquil, C₃₋₆cicloalquiloxi, y C₃₋₆cicloalquil-C₁₋₃alquil, C₃₋₆cicloalquil-C₁₋₃alcoxi son opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de -
20 CN, -SR, -OR, -O(CH₂)_p-OR, R, -C(=O)-R, -CO₂R, -SO₂R, -SO₂NR₂, halógeno, -
25 NO₂, -NR₂, -(CH₂)_pNR₂, y -C(=O)-NR₂;

G¹, G², G³ y G⁴ son independientemente seleccionados de H y metil; o dos de G¹, G², G³ y G⁴ son enlazados para formar un C₁₋₄alquilenio, y los otros dos son independientemente seleccionados de H y metil;

X¹ es un halógeno; y

30 cada R es independientemente hidrógeno, C₁₋₆alquil, C₂₋₆alquenil o C₁₋₆alquil halogenado.



No. 08-125422-00000-0000

Fecha: 2008-11-25 16:21:44 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTE I/II Eje. 378 FASE NACIONAL I
Act. 411 PRESENTACION Folios. 129



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION [x]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [x] 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [x] 1
- ◆ Descripción de la invención [x] 20
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [x] 2

COMPLETA [x]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de 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 []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Mauricio Bess
Firma Responsable

Fecha

25 nov/08

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co