



QF



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA



SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

08-125427

21. EXPEDIENTE No.

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

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL **C07D 401/14**

71. SOLICITANTE **ASTRAZENECA AB**

DOMICILIO **SÖDERTÄLJE, SUECIA**

74. REPRESENTANTE LEGAL **ALICIA LLOREDA RICAURTE**
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C.

25 NOV 2008

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-125427- -00000-0000

Fecha: 2008-11-25 16:23:30 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTE/II Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 162

FORMULARIO ÚNICO 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-151 85 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 LLORED 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 <u>39.690.713</u> TP <u>53.215</u>	
④ INVENTOR(ES) (72)	Nombre: CHENG, Yun-Xing; 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. <u>PCT/SE2007/000554</u> Fecha: <u>08/06/07</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2007/142583 A1</u> Fecha: <u>13/12/07</u>			
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) <u>C07D 401/14</u>			
⑧ Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen US	(32) Fecha 09/06/06	(31) Número de Solicitud 60/812,209
⑨ Comprobante de Pago No. <u>08-87.916</u> Fecha: <u>7 de Noviembre de 2008</u>			

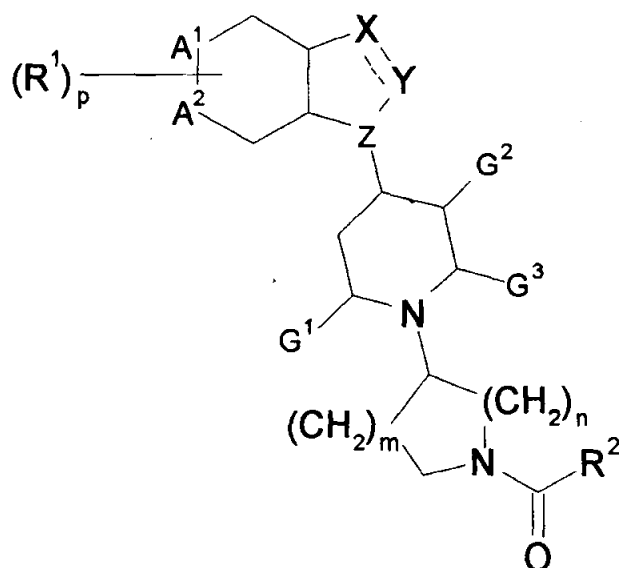
10

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.C. 39.690.713

T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 87,916
FECHA : NOVIEMBRE 7 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-125427-00000-0000

Fecha: 2008-11-25 16:23:30 Dep. 2020 NUECREACION
Tra 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 162

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	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. _____

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 está 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 Lucia 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

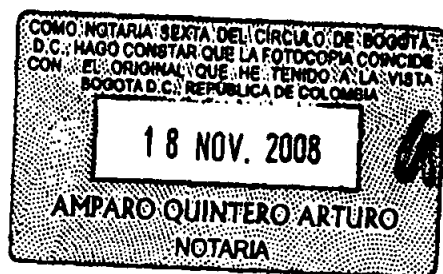
Certificación Notarial

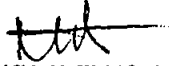
Certificación de la firma precedente, debidamente legalizada por Notario Público,
John Haig Ekserdjian

[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

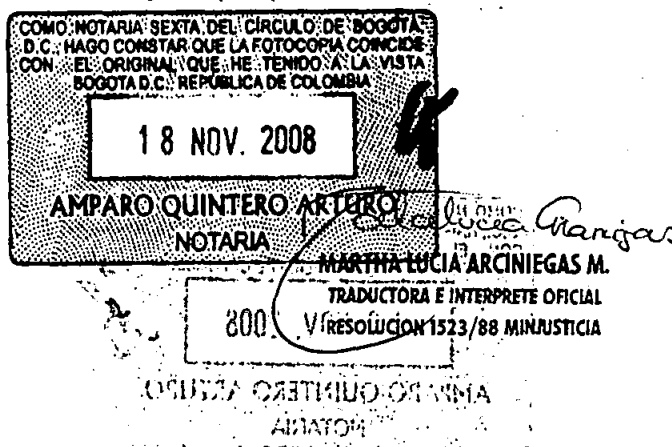
Este documento público

2. ha sido firmado por **John Haig Erkserdjan**
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 10. Firma
Aparece el Sello de la Oficina E.M. Fitzgerald
de Asuntos Exteriores y del Commonwealth

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.



COPIA DE LA FOTOCOPIA

12/06

DEPARTAMENTO DE JUSTICIA
SECRETARÍA DE JUSTICIA

250168
Marta Arriaga

COPIA DE LA FOTOCOPIA DEL
DOCUMENTO DESEMPLEO
LAS FUNCIONES INDICADAS

COPIA DE 30 JUNIO DE 2008
SECRETARÍA DE JUSTICIA
BOGOTÁ D.C. REPÚBLICA DE COLOMBIA

18 NOV 2008

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

18 NOV. 2008

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

s en los firmados, AstraZeneca AB, una
ciudad organizada y existente de
nformidad con las leyes de Suecia,

n domicilio en

-15185 Sodertalje, Suecia,

nbramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o
ISTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA
ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá,
lombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No.
3, piso 6o., nuestros representantes legales y
daderos en Bogotá, con facultades para recibir
ificaciones y nombrar apoderados judiciales o
rajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al
ágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de
71.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO
MAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE
VAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos
signe, quedan especialmente facultados para
resentarnos ante las autoridades colombianas,
ministrativas, judiciales o de policía, en todos los
nites relativos a la propiedad industrial, a cuyo
cto les facultamos para dar ante dichas
bridades todos los pasos necesarios al objeto
cado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos,
rsos y presentar desistimientos; formular
cripciones, enmiendas, limitar el alcance de las
citudes y los registros, presentar oposiciones y
laciones; instaurar cancelaciones, renunciar total
arcialmente a los registros, abonar todos los
uestos y cuotas y efectuar todo otro pago
erminado por la ley; recibir todos los documentos
alores, dando el descargo respectivo; llenar
lesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas
medidas que creyeran conducentes al resguardo
nuestros intereses; y adicionalmente quedan
iltados para tomar intervención como
andantes o demandados ante los jueces que
n competentes, pudiendo transar, someter a
tros, desistir, percibir, conciliar y apelar, con todas
demás facultades que resulten necesarias, y por
resente declaramos desde ahora válido y bueno
nto dichos representantes y/o los apoderados que
quiera de ellos nombre hicieren en nuestro
eficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA
REDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO
ITAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para
itar en la Oficina de Propiedad Industrial la
ocolización de este documento y de cualquier
ar que cualquiera de ellos otorgue a nombre
stro.

oy firmado el 22 de Julio de 2004
lacclesfield, Inglaterra

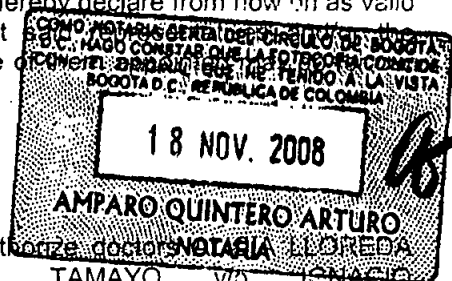
The undersigned, AstraZeneca AB, a corporation
organized and existing under the laws of
Sweden,

domiciled at

SE-15185 Sodertalje
Sweden

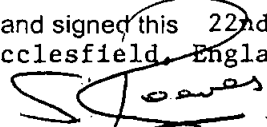
hereby appoint, ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO
TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE
ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said
town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and
legal representatives in Bogotá, with power to receive
notifications and to appoint judicial or extrajudicial
agents, 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 the agents by any one of them
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.

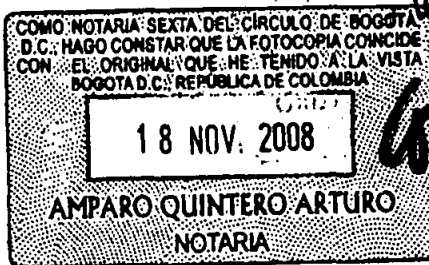
Notary Public (Notario Público).

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. Huse
Notary Public



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

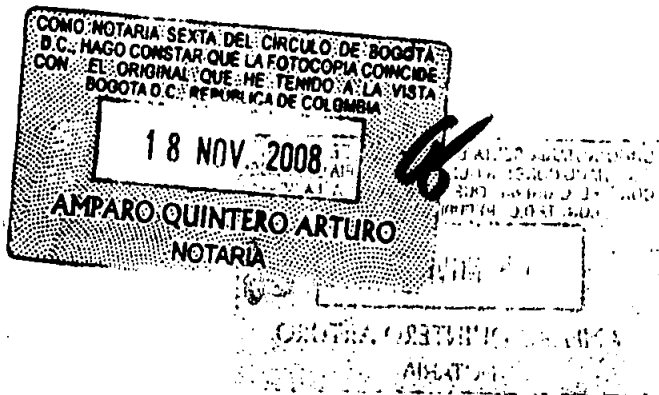
9. Stamp:
timbre:

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.



LLOREDA & CIA. S.A.

ABOGADOS

CALLE 72 No. 5 - 83 50. PISO

APARTADO AEREO 12304

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

BOGOTA, D.C. - COLOMBIA

ASTRAZENECA AB

SOLICITUD DE PATENTE PCT

SOLICITUD INTERNACIONAL No. PCT/SE2007/000554

ARTE FINAL (1)

80

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

p es 1, 2, 3 ó 4; m es 0, 1, ó 2; n es 1, 2;

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

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





Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

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; POURASHRAF, Mehrnaz y TOMASZEWSKI, Mirosław.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	60/812,209	09-06-06	US

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

(87) Publicación internacional

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

Fecha: **13-12-07**

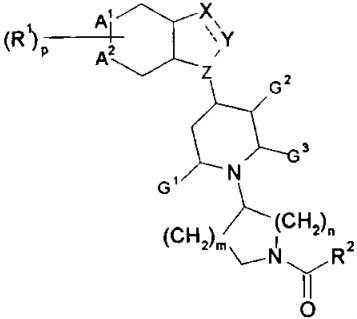
Fecha de presentación de la solicitud: 08-06-07

N° publicación: **WO 2007/142583 A1**

No. de solicitud: **PCT/SE2007/000554**

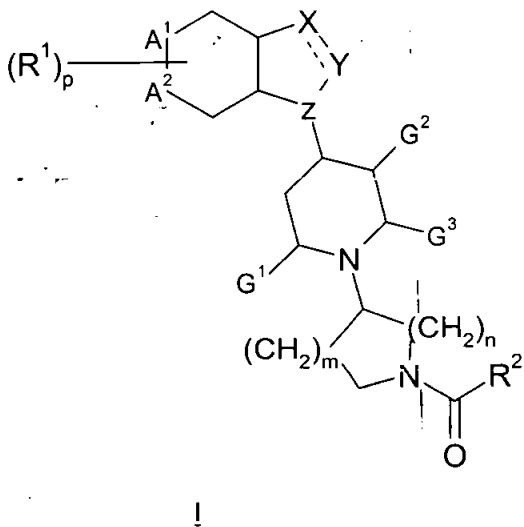
(54) Título: **AGONISTAS DEL RECEPTOR MUSCARÍNICO QUE SON EFECTIVOS EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR, LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER Y LA ESQUIZOFRENIA**

AD

		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO	
Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		PATENTE DE INVENCION ____ PCT <u>X</u> 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; POURASHRAF, Mehrnaz y TOMASZEWSKI, Miroslaw.			
(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE			
(30) Prioridad (31) No. Prioridad (32) Fecha (33) País 60/812,209 09-06-06 US			
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 09-01-09 (86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT Fecha de presentación de la solicitud: 08-06-07 No. de solicitud: PCT/SE2007/000554		(87) Publicación internacional: Fecha: 13-12-07 No. Publicación : WO 2007/142583 A1	
(54) Título: AGONISTAS DEL RECEPTOR MUSCARÍNICO QUE SON EFECTIVOS EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR, LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER Y LA ESQUIZOFRENIA			
(57) Resumen:			

Reivindicación número 1.-

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



donde:

A¹ y A² son independientemente seleccionados de -CH₂-, -CH(R)-, -N(R)-, y -O-;

G¹, G² y G³ son independientemente seleccionados de hidrógeno, halógeno, C₁-alquil, C₁-alcoxi, hidroxi-C₁-alquil, -CH₂-OR, C₁-alquil halogenado, -CONR²; o dos cualesquiera de G¹, G² y G³ están unidos para formar un puente C₁-alquileo y el otro de G¹, G² y G³ es independientemente seleccionado de hidrógeno, halógeno, C₁-alquil, C₁-alcoxi, hidroxi-C₁-alquil, -CH₂-OR, C₁-alquil halogenado, -C(=O)NR₂;

R¹ es independientemente seleccionado de hidrógeno, halógeno, C₁-alquil, C₂-alquenoil, -CN, -C(=O)-OR, -C(=O)-NR₂, hidroxi, y C₁-alcoxi;

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

p es 1, 2, 3 ó 4; m es 0, 1, ó 2; n es 1, 2;

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

cada R es independientemente hidrógeno, C₁-alquil, C₂-alquenoil o C₁-alquil halogenado.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE2007/000554

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.
A	WO 03105781 A2 (MERCK & CO., INC. ET AL), 24 December 2003 (24.12.2003), Examples 1-16,33; abstract --	1-72
A	WO 2004069828 A1 (MITSUBISHI PHARMA CORPORATION), 19 August 2004 (19.08.2004), page 12; page 99 - page 103; page 108 - page 115; abstract --	1-72
A	EP 1221443 A1 (BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 10 July 2002 (10.07.2002), claims 15-16, Examples 4,38; paragraph [0266] --	1-72

☒ 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

19 Sept 2007

Date of mailing of the international search report

20-09-2007

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/ELY

Telephone No. +46 8 782 25 00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE2007/000554

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 9932481 A1 (ALCON LABORATORIES, INC.), 1 July 1999 (01.07.1999), page 4, line 23 - line 30, Examples 4,6,7 --	1-72
A	WO 2005117883 A1 (VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED), 15 December 2005 (15.12.2005), claims 1-75, Compound 29, abstract --	1-72
A	WO 9613262 A1 (MERCK & CO., INC.), 9 May 1996 (09.05.1996), claims 3-9, abstract --	1-72
A	US 5756508 A (THOMPSON ET AL), 26 May 1998 (26.05.1998), Example 18, abstract --	1-72
A	EP 1386920 A1 (BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 4 February 2004 (04.02.2004), claims 13-14, paragraphs [0102]-[0104],[0107]-[0108] --	1-72
A	WO 2004089942 A2 (ACADIA PHARMACEUTICALS INC.), 21 October 2004 (21.10.2004), claims 1,16,20-24, abstract -- -----	1-72

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2007/000554**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.: 62-66
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 62-66 relate to a method of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy, as well as diagnostic
.../...
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:

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/SE2007/000554

Box II.1

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 31/454 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 409/14 (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 **IQAWWMLBAJ**.

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

31/07/2007

International application No.

PCT/SE2007/000554

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

31/07/2007

International application No.

PCT/SE2007/000554

WO	2004089942	A2	21/10/2004	US	6951849	B	04/10/2005
				US	7087593	B	08/08/2006
				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 2007/142583 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 401/14 (2006.01) A61P 25/18 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01) C07D 405/14 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01) C07D 409/14 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/SE2007/000554

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

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/812,209 9 June 2006 (09.06.2006) US

(71) Applicant (for all designated States except US): AS-
TRAZENECA 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 Freder-
ick-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).

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

(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.

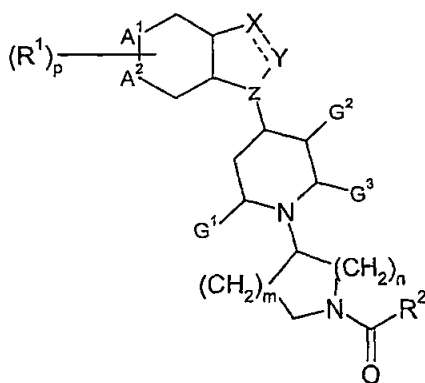
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, 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

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning 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.



(57) Abstract: Compounds of Formulae I, or pharma-
ceutically acceptable salts thereof: wherein Λ^1 , Λ^2 , G^1 ,
 G^2 , G^3 , R^1 , R^2 , X , Y , Z , m , n and p are as defined in the
specification as well as salts and pharmaceutical com-
positions including the compounds are prepared. They
are useful in therapy, in particular in the management
of pain.

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

5

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Se preparan compuestos de Fórmula I, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos: en donde A^1 , A^2 , G^1 , G^2 , G^3 , R^1 , R^2 , X, Y, Z, m, n y p son como se definieron en la descripción, así como sales y composiciones farmacéuticas que incluyen

10

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 los 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 remarcado alto grado de homología a través del subtipo de receptor y especies. Estos receptores muscarínicos M1–M5 son predominantemente expresados con el sistema nervioso parasimpático que ejerce un control excitatorio e inhibitorio sobre los tejidos centrales y periféricos y participan en un número de funciones fisiológicas, incluyendo el ritmo cardíaco, reacción de alerta, cognición, procesamiento sensorial, y control motor.

Los agonistas muscarínicos tal como la muscarina y la pilocarpina, y los antagonistas, tal como la atropina son conocidos por 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), págs. 4333–4353 (2000); Hulme, E. C. y otros, "Muscarinic Receptor Subtypes," Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol., 30, págs. 633–673 (1990); Caulfield, M. P. y otros, "Muscarinic Receptors—Characterization, Coupling, and Function," Pharmacol. Ther., 58, págs. 319–379 (1993); Caulfield, M. P. y otros, International Union of Pharmacology. XVII.

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

La familia Muscarínica de receptores es el blanco de un gran número de agentes farmacológicos usados para varias enfermedades, incluyendo los fármacos indicados para la 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., 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.).

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 invertidos por los 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 injury. Can J Anaesth 49:178–84, 2002). Así, la activación directa o indirecta de los receptores muscarínicos ha demostrado que provoca tanto la 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 administraron a humanos. Los efectos secundarios indeseables incluyen salivación excesiva y exudación, 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.

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.

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.

5 Existe una necesidad de métodos para el tratamiento de enfermedades mediadas por el receptor muscarínico.

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

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

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 son 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.

20 El término "alquenal" 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 alquenal puede ser no conjugado o conjugado con otro grupo no saturado. Grupos alquenes adecuados incluyen, pero no son limitados a, grupos C_{2-6} alquenal, como vinil, alil, butenil, pentenil, hexenil, butadienil, pentadienil, hexadienil, 2-etilhexenil, 2-propil-2-butenil, 4-(2-metil-3-butenil)-pentenil. Un alquenal puede ser no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes adecuados.

30 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 son limitados a, grupos C_{3-7} cicloalquil, 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 anillo bicíclico.

35 El término "cicloalquenal" 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.

- 5 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
10 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 un anillo que contiene una estructura o
15 molécula 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).

- 20 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.

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

- 25 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.

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

- El término "heterocicloalquil" se refiere a un anillo monocíclico o policíclico que
30 comprende átomos de carbono e hidrógeno y al menos un heteroátomo, preferiblemente, 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
35 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 C₃₋₆heterocicloalquil.

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

5 El término "heterocicloalquileno" 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.

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

Un heteroaril con 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.

15 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.

20 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.

25 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-1H-azepina homopiperazina, 1,3-dioxepano, 4,7-dihidro-1,3-dioxepin, y óxido de hexametileno.

30 En adición, 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.

35 Adicionalmente, 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, bencimidazol, benzotriazol, tioxantina, carbazol, carbolina, acridina, pirolizidina, y

5 quinolizidina.

En adición a los heterociclos policíclicos descritos anteriormente, heterociclo incluye heterociclos policíclicos donde la fusión del anillo entre dos o más anillos incluyen más de un enlace común a ambos anillos y más de dos átomos comunes a ambos anillos. Ejemplos de tales heterociclos puenteados incluyen quinuclidina,

10 diazabicyclo[2.2.1]heptano y 7-oxabicyclo[2.2.1]heptano.

Heterociclil incluye, por ejemplo, heterociclos monocíclicos, como: aziridinil, oxiranil, tiiranil, azetidinil, oxetanil, tietanil, pirrolidinil, pirrolinil, imidazolidinil, pirazolidinil, pirazolinil, dioxolanil, sulfolanil, 2,3-dihidrofuranil, 2,5-dihidrofuranil, tetrahidrofuranil, tiofanil, piperidinil, 1,2,3,6-tetrahidro-piridinil, piperazinil, morfolinil, tiomorfolinil, piranil,

15 tiopiranil, 2,3-dihidropiranil, tetrahidropiranil, 1,4-dihidropiridinil, 1,4-dioxanil, 1,3-dioxanil, dioxanil, homopiperidinil, 2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepinil, homopiperazinil, 1,3-dioxepanil, 4,7-dihidro-1,3-dioxepinil, y hexametileno oxidil.

En adición, heterociclil incluye heterociclos aromáticos o heteroaril, por ejemplo, piridinil, pirazinil, pirimidinil, piridazinil, tienil, furil, furazanil, pirrolil, imidazolil, tiazolil,

20 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, heterociclil abarca heterociclos policíclicos (incluyendo ambos aromático o no aromático), por ejemplo, indolil, indolinil, isoindolinil, quinolinil,

25 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,

30 benzotiofenil, benzoxazolil, benzotiazolil, bencimidazolil, benzotriazolil, tioxantinil, carbazolil, carbolinil, acridinil, pirolizidinil, y quinolizidinil.

En adición a los heterociclos policíclicos descritos anteriormente, 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

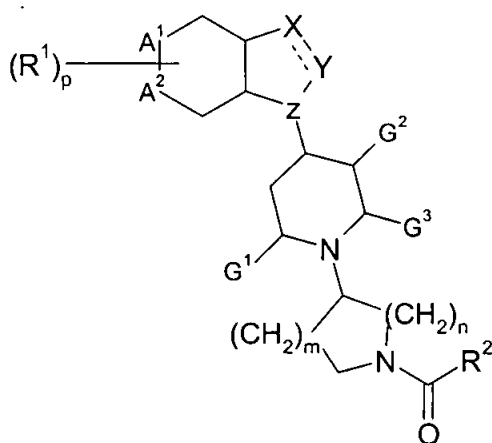
35 anillos. Ejemplos de tales heterociclos puenteados incluyen quinuclidinil, diazabicyclo[2.2.1]heptil; y 7-oxabicyclo[2.2.1]heptil.

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

Halógeno incluye fluoro, cloro, bromo y yodo.

5 "TA" o "ta" significa temperatura ambiente.

En un aspecto, una realización de la invención proporciona un compuesto de Fórmula I, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, diasterómero, enantiómero, o mezcla de los mismos:



10

I

donde

A^1 y A^2 son independientemente seleccionados de $-CH_2-$, $-CH(R)-$, $-N(R)-$, y $-O-$;

15 G^1 , G^2 y G^3 son independientemente seleccionados de hidrógeno, halógeno, C_{1-6} alquil, C_{1-6} alcoxi, hidroxi- C_{1-6} alquil, $-CH_2-OR$, C_{1-6} alquil halogenado, $-CONR^2$; o dos cualesquiera de G^1 , G^2 y G^3 están unidos para formar un puente C_{1-4} alquileo y el otro de G^1 , G^2 y G^3 es como el definido anteriormente;

R^1 es independientemente seleccionado de hidrógeno, halógeno, C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil, $-CN$, $-C(=O)-OR$, $-C(=O)-NR_2$, hidroxi, y C_{1-6} alcoxi;

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_{3-5} 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-

25

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 opcionalmente sustituidos con uno o más grupos

seleccionados de -CN, -SR, -OR, -O(CH₂)_p-OR, R, -C(=O)-R, -CO₂R, -SO₂R, -

5 SO₂NR₂, halógeno, -NO₂, -NR₂, -(CH₂)_pNR₂, y -C(=O)-NR₂;

p es 1, 2, 3 ó 4; m es 0, 1, ó 2; n es 1, ó 2;

X, Y y Z son independientemente seleccionados de C(=O), NH, N-R, N, C, CH₂, y CH, donde al menos uno de X, Y y Z es seleccionado de NH, N-R y N, donde a lo

10 máximo uno de X, Y y Z es C(=O); y donde Z no es C(=O); y

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

En otra realización, A¹ y A² son independientemente seleccionados de -CH₂- y -N(R)-, donde cada R es independientemente hidrógeno o C₁₋₆alquil.

15 En otra realización, uno de A¹ y A² es -CH₂-; y el otro de A¹ y A² es -N(R)-.

En una realización adicional, A¹ y A² son -CH₂-.

En otra realización, G¹, G² y G³ son independientemente seleccionados de hidrógeno, halógeno, C₁₋₆alquil, C₁₋₆alcoxi, hidroxil-C₁₋₆alquil, -CH₂-OR, C₁₋₆alquil halogenado, -CONR²; donde cada R es independientemente hidrógeno o C₁₋₆alquil.

20 Particularmente, G¹, G² y G³ son independientemente seleccionados de hidrógeno, fluoro, C₁₋₆alquil, C₁₋₆alcoxi, hidroxil-metil, -CH₂-OR, trifluorometil, -C(=O)NR₂; donde cada R es independientemente hidrógeno o C₁₋₃alquil.

En una realización adicional, dos cualesquiera de G¹, G² y G³ están unidos para formar un puente C₁₋₄alquileo y el otro de G¹, G² y G³ es seleccionado de hidrógeno,

25 halógeno, C₁₋₆alquil, C₁₋₆alcoxi, hidroxil-C₁₋₆alquil, -CH₂-OR, C₁₋₆alquil halogenado, -C(=O)NR₂; donde cada R es independientemente hidrógeno o C₁₋₆alquil.

Particularmente, G¹ y G³ están unidos para formar un puente C₂₋₄alquileo; y G² es seleccionado de hidrógeno, fluoro, C₁₋₆alquil, C₁₋₆alcoxi, hidroxil-metil, -CH₂-OR, trifluorometil, -C(=O)NR₂; donde cada R es independientemente hidrógeno o C₁₋₃alquil.

30 En otra realización, G¹ y G² están unidos para formar un puente C₁₋₃alquileo; y G³ es seleccionado de hidrógeno, fluoro, C₁₋₆alquil, C₁₋₆alcoxi, hidroxil-metil, -CH₂-OR, trifluorometil, -C(=O)NR₂; donde cada R es independientemente hidrógeno o C₁₋₃alquil.

En una realización particular adicional, R² es seleccionado de hidrógeno, C₁₋₆alquil, C₃₋₆cicloalquil, C₃₋₆cicloalcoxi, C₃₋₆cicloalquil-C₁₋₃alcoxi, C₂₋₅heterocicloalquil,

C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alquilamino, di-C₁₋₆alquilamino y benciloxi, donde dichos C₁₋₆alquil, C₃₋₆cicloalquil, C₃₋₆cicloalcoxi, C₃₋₆cicloalquil-C₁₋₃alcoxi, C₂₋₅heterocicloalquil, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alquilamino, di-C₁₋₆alquilamino y benciloxi son opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados de amino, halógeno, hidroxilo, C₁₋₆alcoxi y -CN. En aún una
 5 realización adicional, R² es seleccionado de hidrógeno, C₁₋₄alquil, C₁₋₄alcoxi, C₁₋₄alquilamino, di-C₁₋₄alquilamino, C₃₋₆cicloalquil, pirrolidinil, piperdinil, azetidín y benciloxi.

En aún otra realización, R² es seleccionado de metil, etil, n-propil, isopropil, 2-metil-1-propil, bencil, fenil, tiofenil, metoxi, etoxi, benciloxi, t-butoxi, ciclopentil,
 10 ciclohexil, pirrolidinil, piperdinil, metilamino, y etilamino.

En otra realización, R¹ es seleccionado de hidrógeno, halógeno, metil, etil, -CN, -C(=O)-NH₂, -CO₂CH₃, -CO₂H, hidroxilo y metoxi.

En una realización adicional, R¹ es hidrógeno.

En otra realización, p es 1.

15 En otra realización, m, n es 1.

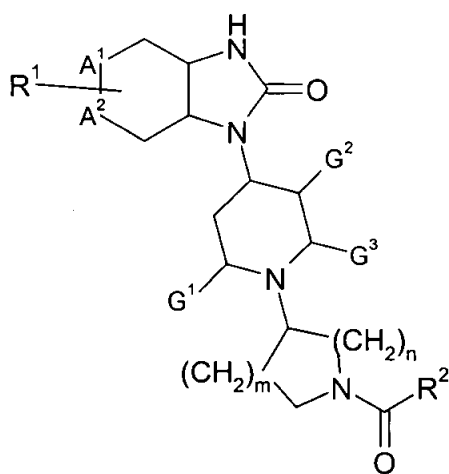
En una realización adicional, m es 1 y n es 2.

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-R, donde R es
 20 hidrógeno o C₁₋₃alquil.

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



25

II

donde

A¹ y A² son independientemente seleccionados de -CH₂-, -CH(R)-, -N(R)-, y -O-;

G¹, G² y G³ son independientemente seleccionados de hidrógeno, halógeno, C₁₋₆alquil, C₁₋₆alcoxi, hidroxi-C₁₋₆alquil, -CH₂-OR, C₁₋₆alquil halogenado, -C(=O)NR₂; o dos cualesquiera de G¹, G² y G³ están unidos para formar un puente C₁₋₄alquileo y el otro de G¹, G² y G³ es como el definido anteriormente;

R¹ es independientemente seleccionado de hidrógeno, halógeno, C₁₋₆alquil, C₂₋₆alquenoil, -CN, -C(=O)-OR, -C(=O)-NR₂, hidroxi, y C₁₋₆alcoxi;

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

m es 0, 1, ó 2; n es 1, 2; y

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

En otra realización, A¹ y A² son independientemente seleccionados de -CH₂- y -N(R)-, donde cada R es independientemente hidrógeno o C₁₋₆alquil.

En otra realización, uno de A¹ y A² es -CH₂-; y el otro de A¹ y A² es -N(R)-.

En una realización adicional, A¹ y A² son -CH₂-.

En otra realización, G¹, G² y G³ son independientemente seleccionados de hidrógeno, halógeno, C₁₋₆alquil, C₁₋₆alcoxi, hidroxi-C₁₋₆alquil, -CH₂-OR, C₁₋₆alquil halogenado, -CONR²; donde cada R es independientemente hidrógeno o C₁₋₆alquil.

Particularmente, G¹, G² y G³ son independientemente seleccionados de hidrógeno, fluoro, C₁₋₆alquil, C₁₋₆alcoxi, hidroxi-metil, -CH₂-OR, trifluorometil, -C(=O)NR₂; donde cada R es independientemente hidrógeno o C₁₋₃alquil.

En una realización adicional, dos cualesquiera de G^1 , G^2 y G^3 están unidos para formar un puente C_{1-4} alquileo y el otro de G^1 , G^2 y G^3 es seleccionado de hidrógeno, halógeno, C_{1-6} alquil, C_{1-6} alcoxi, hidroxi- C_{1-6} alquil, $-CH_2-OR$, C_{1-6} alquil halogenado, $-C(=O)NR_2$; donde cada R es independientemente hidrógeno o C_{1-6} alquil.

- 5 Particularmente, G^1 y G^3 están unidos para formar un puente C_{2-4} alquileo; y G^2 es seleccionado de hidrógeno, fluoro, C_{1-6} alquil, C_{1-6} alcoxi, hidroxi-metil, $-CH_2-OR$, trifluorometil, $-CONR^2$; donde cada R es independientemente hidrógeno o C_{1-3} alquil.
- En otra realización, G^1 y G^2 están unidos para formar un puente C_{1-3} alquileo; y G^3 es seleccionado de hidrógeno, fluoro, C_{1-6} alquil, C_{1-6} alcoxi, hidroxi-metil, $-CH_2-OR$, trifluorometil, $-C(=O)NR_2$; donde cada R es independientemente hidrógeno o C_{1-3} alquil.
- 10

En una realización particular adicional, R^2 de fórmula II es seleccionado de hidrógeno, C_{1-6} alquil, C_{3-6} cicloalquil, C_{3-6} cicloalcoxi, C_{3-6} cicloalquil- C_{1-3} alcoxi, C_{2-5} heterocicloalquil, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilamino, di- C_{1-6} alquilamino y benciloxi, donde dichos C_{1-6} alquil, C_{3-6} cicloalquil, C_{3-6} cicloalcoxi, C_{3-6} cicloalquil- C_{1-3} alcoxi, C_{2-5} heterocicloalquil, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilamino, di- C_{1-6} alquilamino y benciloxi son

15 opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados de amino, halógeno, hidroxi, C_{1-6} alcoxi y $-CN$.

En aún una realización adicional, R^2 de fórmula II es seleccionado de hidrógeno, C_{1-4} alquil, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alquilamino, di- C_{1-4} alquilamino, C_{3-6} cicloalquil, pirrolidinil, piperdinil, azetidil y benciloxi.

20

En aún otra realización, R^2 de fórmula II es seleccionado de metil, etil, n-propil, isopropil, 2-metil-1-propil, bencil, fenil, tiofenil, metoxi, etoxi, benciloxi, t-butoxi, ciclopentil, ciclohexil, pirrolidinil, piperdinil, metilamino, y etilamino.

En otra realización, R^1 de fórmula II es seleccionado de hidrógeno, halógeno, metil, etil, $-CN$, $-C(=O)-NH_2$, $-CO_2CH_3$, $-CO_2H$, hidroxi y metoxi.

25

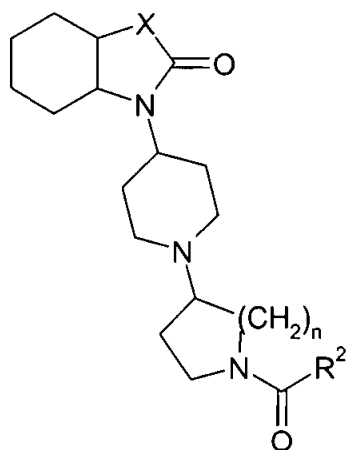
En aún una realización adicional, R^1 es hidrógeno.

En otra realización, m, n es 1.

En una realización adicional, m es 1 y n es 2.

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

30

**IA**

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_{3-5} 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 fenil, C_{3-6} cicloalquil, C_{2-5} heterocicloalquil, C_{2-5} heteroaril, -CN, -SR, -OR, -O(CH₂)_p-OR, R, -C(=O)-R, -CO₂R, -SO₂R, -SO₂NR₂, halógeno, -NO₂, -NR₂, - (CH₂)_pNR₂, y -C(=O)-NR₂;

p es 1, 2, 3 ó 4; n es 1, 2;

X, es independientemente seleccionado de NH, N-R, CH₂ CHR, y CRR'; y

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

- En una realización particular, R^2 de fórmula IA es seleccionado de hidrógeno, C_{1-6} alquil, C_{3-6} cicloalquil, C_{3-6} cicloalcoxi, C_{3-6} cicloalquil- C_{1-3} alcoxi, C_{2-5} heterocicloalquil, C_{2-5} heterocicloalquil- C_{1-3} alquil, fenil, bencil, C_{2-9} heteroaril, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilamino, di- C_{1-6} alquilamino y benciloxi, donde dichos C_{1-6} alquil, C_{3-6} cicloalquil, C_{3-6} cicloalcoxi, C_{3-6} cicloalquil- C_{1-3} alcoxi, C_{2-5} heterocicloalquil, C_{2-5} heterocicloalquil- C_{1-3} alquil, fenil, bencil, C_{2-9} heteroaril, 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, fenil, morfolinil, C₃₋₆cicloalquil, C₁₋₆alquil, hidroxil, C₁₋₆alcoxi y -CN.

En otra realización particular, R² de fórmula IA es seleccionado de hidrógeno, C₁₋₆alquil, C₁₋₄alcoxi, C₁₋₄alquilamino, di-C₁₋₄alquilamino, C₃₋₆cicloalquil, pirrolidinil, tienil, furil, quinolinil, dihidrobenzofuranil, pirrolil, 2-oxopirrolidinil-C₁₋₃alquil, fenil, bencil, piperdinil, azetidil y benciloxi, donde dichos C₁₋₆alquil, C₁₋₄alcoxi, C₁₋₄alquilamino, di-C₁₋₄alquilamino, C₃₋₆cicloalquil, pirrolidinil, furil, quinolinil, dihidrobenzofuranil, pirrolil, 2-oxopirrolidinil-C₁₋₃alquil, fenil, bencil, piperdinil, azetidil y benciloxi son opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados de amino, halógeno, fenil, morfolinil, C₃₋₆cicloalquil, C₁₋₆alquil, hidroxil, C₁₋₆alcoxi y -CN.

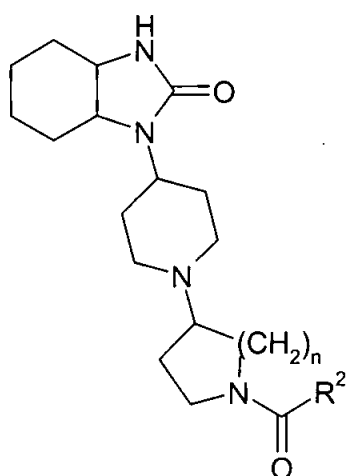
En una realización adicional, R² de fórmula IA es seleccionado de metil, etil, n-propil, isopropil, n-butil, isobutil, tertbutil, 4-heptil, 2-metil-1-propil, bencil, fenil, tienil, furil, quinolinil, dihidrobenzofuranil, pirrolil, 2-oxopirrolidinil-etil, metoxi, etoxi, isopropoxi, propoxi, benciloxi, t-butoxi, isopropenoxi, isobutoxi, C₃₋₆cicloalcoxi, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, pirrolidinil, piperdinil, azetidil, metilamino, y etilamino, los cuales son opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados de amino, halógeno, fenil, morfolinil, CF₃, -C(=O) C₁₋₆alquil, C₃₋₆cicloalquil, C₁₋₆alquil, hidroxil, C₁₋₆alcoxi y -CN.

En una realización adicional, n de fórmula IA es 1.

En otra realización, n de fórmula IA es 2.

En otra realización, X de fórmula IA es seleccionado de NH y N-R, donde R es hidrógeno, C₂₋₃alquenil o C₁₋₃alquil.

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

**IIA**

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_{3-5} 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 fenil, C_{3-6} cicloalquil, C_{2-5} heterocicloalquil, C_{2-5} heteroaril, -CN, -SR, -OR, -O(CH₂)_p-OR, R, -C(=O)-R, -CO₂R, -SO₂R, -SO₂NR₂, halógeno, -NO₂, -NR₂, -(CH₂)_pNR₂, y -C(=O)-NR₂;

p es 1, 2, 3 ó 4; n es 1, 2;

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^2 de fórmula IIA es seleccionado de hidrógeno, C_{1-6} alquil, C_{3-6} cicloalquil, C_{3-6} cicloalcoxi, C_{3-6} cicloalquil- C_{1-3} alcoxi, C_{2-5} heterocicloalquil, C_{2-5} heterocicloalquil- C_{1-3} alquil, fenil, bencil, C_{2-9} heteroaril, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilamino, di- C_{1-6} alquilamino y benciloxi, donde dichos C_{1-6} alquil, C_{3-6} cicloalquil, C_{3-6} cicloalcoxi, C_{3-6} cicloalquil- C_{1-3} alcoxi, C_{2-5} heterocicloalquil, C_{2-5} heterocicloalquil- C_{1-3} alquil, fenil, bencil, C_{2-9} heteroaril, 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, fenil, morfolinil, C₃₋₆cicloalquil, C₁₋₆alquil, hidroxil, C₁₋₆alcoxi y -CN.

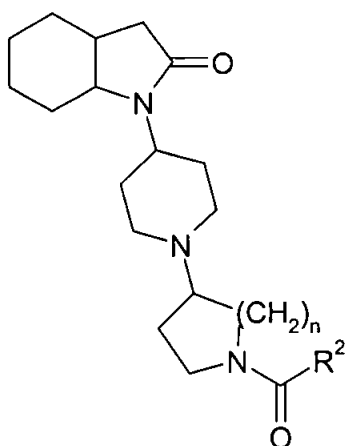
En una realización particular, R² de fórmula IIA es seleccionado de hidrógeno, C₁₋₆alquil, C₁₋₄alcoxi, C₁₋₄alquilamino, di-C₁₋₄alquilamino, C₃₋₆cicloalquil, pirrolidinil, tienil, furil, quinolinil, dihidrobenzofuranil, pirrolil, 2-oxopirrolidinil-C₁₋₃alquil, fenil, bencil, piperdinil, azetidil y benciloxi, donde dichos C₁₋₆alquil, C₁₋₄alcoxi, C₁₋₄alquilamino, di-C₁₋₄alquilamino, C₃₋₆cicloalquil, pirrolidinil, furil, quinolinil, dihidrobenzofuranil, pirrolil, 2-oxopirrolidinil-C₁₋₃alquil, fenil, bencil, piperdinil, azetidil y benciloxi son opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados de amino, halógeno, fenil, morfolinil, C₃₋₆cicloalquil, C₁₋₆alquil, hidroxil, C₁₋₆alcoxi y -CN.

En una realización particular, R² de fórmula IIA es seleccionado de metil, etil, n-propil, isopropil, n-butil, isobutil, tertbutil, 4-heptil, 2-metil-1-propil, bencil, fenil, tienil, furil, quinolinil, dihidrobenzofuranil, pirrolil, 2-oxopirrolidinil-etil, metoxi, etoxi, isopropoxi, propoxi, benciloxi, t-butoxi, isopropenoxi, isobutoxi, C₃₋₆cicloalcoxi, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, pirrolidinil, piperdinil, azetidil, metilamino, y etilamino, los cuales son opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados de amino, halógeno, fenil, morfolinil, CF₃, -C(=O) C₁₋₆alquil, C₃₋₆cicloalquil, C₁₋₆alquil, hidroxil, C₁₋₆alcoxi y -CN.

En otra realización particular, n de fórmula IIA es 1.

En una realización particular adicional, n de fórmula IIA es 2.

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



X

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_{3-5} 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 fenil, C_{3-6} cicloalquil, C_{2-5} heterocicloalquil, C_{2-5} heteroaril, -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 $-C(=O)-NR_2$;

p es 1, 2, 3 ó 4; n es 1, 2;

y

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

En una realización particular adicional, R^2 de fórmula X es seleccionado de hidrógeno, C_{1-6} alquil, C_{3-6} cicloalquil, C_{3-6} cicloalcoxi, C_{3-6} cicloalquil- C_{1-3} alcoxi, C_{2-5} heterocicloalquil, C_{2-5} heterocicloalquil- C_{1-3} alquil, fenil, bencil, C_{2-9} heteroaril, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilamino, di- C_{1-6} alquilamino y benciloxi, donde dichos C_{1-6} alquil, C_{3-6} cicloalquil, C_{3-6} cicloalcoxi, C_{3-6} cicloalquil- C_{1-3} alcoxi, C_{2-5} heterocicloalquil, C_{2-5} heterocicloalquil- C_{1-3} alquil, fenil, bencil, C_{2-9} heteroaril, 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, fenil, morfolinil, C_{3-6} cicloalquil, C_{1-6} alquil, hidroxil, C_{1-6} alcoxi y -CN.

En una realización particular adicional, R^2 de fórmula X es seleccionado de hidrógeno, C_{1-6} alquil, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alquilamino, di- C_{1-4} alquilamino, C_{3-6} cicloalquil, pirrolidinil, tienil, furil, quinolinil, dihidrobenzofuranil, pirrolil, 2-oxopirrolidinil- C_{1-3} alquil, fenil, bencil, piperdinil, azetidil y benciloxi, donde dichos C_{1-6} alquil, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alquilamino, di- C_{1-4} alquilamino, C_{3-6} cicloalquil, pirrolidinil, furil, quinolinil, dihidrobenzofuranil, pirrolil, 2-oxopirrolidinil- C_{1-3} alquil, fenil, bencil, piperdinil, azetidil y benciloxi son opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados de amino, halógeno, fenil, morfolinil, C_{3-6} cicloalquil, C_{1-6} alquil, hidroxil, C_{1-6} alcoxi y -CN.

En una realización particular adicional, R² de fórmula X es seleccionado de metil, etil, n-propil, isopropil, n-butil, isobutil, tertbutil, 4-heptil, 2-metil-1-propil, bencil, fenil, tienil, furil, quinolinil, dihidrobenzofuranil, pirrolil, 2-oxopirrolidinil-etil, metoxi, etoxi, isopropoxi, propoxi, benciloxi, t-butoxi, isopropenoxi, isobutoxi, C₃₋₆cicloalcoxi, 5 ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, pirrolidinil, piperdinil, azetidil, metilamino, y etilamino, los cuales son opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados de amino, halógeno, fenil, morfolinil, CF₃, -C(=O) C₁₋₆alquil, C₃₋₆cicloalquil, C₁₋₆alquil, hidroxil, C₁₋₆alcoxi y -CN.

En otra realización, n de fórmula X es 1.

10 En otra realización, n de fórmula X es 2.

Será entendido que cuando los compuestos de la presente invención contienen 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 15 racémica. La presente invención incluye cualquiera de los posibles enantiómeros, diastereómeros, racematos o mezclas de los mismos, de un compuesto de fórmula I o II. 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 basado en los 20 procedimientos descritos en lo 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 fórmula I o II. Será además entendido que la presente invención abarca los tautómeros de los 25 compuestos de la Fórmula I o II.

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 formas solvatadas de los compuestos de la Fórmula I o II.

30 Dentro del alcance de la invención están también las sales de los compuestos de Fórmula I ó II. Generalmente, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención pueden ser obtenidas usando procedimientos estándares bien conocidos en el arte, por ejemplo reaccionando un compuesto suficientemente básico, por ejemplo una alquil amina 35 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 álcali correspondiente (tal como sodio, potasio, o litio) o una sal de metal de tierra alcalino (tal como calcio) por el tratamiento de un compuesto de la presente invención que tiene 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.

En una realización, el compuesto de Fórmula I o II anterior puede ser convertido en una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, particularmente, una sal de adición ácida tal como un hidrocloreto, hidrobromuro, fosfato, acetato, fumarato, maleato, tartrato, citrato, metanosulfonato o *p*-toluenosulfonato.

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, especialmente para aliviar varias condiciones de dolor como dolor crónico, dolor neuropático, dolor agudo, dolor por cáncer, dolor causado por artritis reumatoide, migraña, dolor visceral, etc. Esta lista no debe sin embargo ser interpretada como exhaustiva. Adicionalmente, 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 para tratar el cáncer, la esclerosis múltiple, la enfermedad de Parkinson, 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 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, 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 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 trastornos de
5 estrés post-traumáticos, 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 del pulmón, varios trastornos gastrointestinales, por ejemplo la constipación, los trastornos gastrointestinales
10 funcionales como 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 al 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 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 combinación están los
20 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 o II anterior, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cualquiera de las condiciones discutidas
25 anteriormente.

Un aspecto adicional de la invención es un método para el tratamiento de un sujeto que sufre de cualquiera de las condiciones discutidas anteriormente, mediante el cual una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la Fórmula I o II anterior, es administrada a un paciente que necesita de tal tratamiento.

30 De esta manera, la invención proporciona un compuesto de Fórmula I o II 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 compuesto de Fórmula I o II o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente
35 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 en contrario. El término "terapéutico" y "terapéuticamente" deber ser construido en correspondencia. El término "terapia" dentro del contexto de la presente invención abarca además administrar una
5 cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención, para mitigar un estado de enfermedad preexistente, agudo o crónico, o una condición recurrente. Esta definición también abarca terapias profilácticas para la prevención de condiciones recurrentes y terapia continuada para trastornos crónicos.

Los compuestos de la presente invención son útiles en terapia, especialmente
10 para la terapia de varias condiciones 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 terapia para el dolor neuropático. En aún una realización más particular, los compuestos son útiles en terapia para el dolor neuropático crónico.

En uso para terapia en un animal de sangre caliente como un humano, el
15 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, intracerebroventricular y mediante inyección en las articulaciones.

En una realización de la invención, la ruta de administración puede ser oral,
20 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
25 dosificación más apropiado para un paciente particular.

Para preparar las composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos de esta invención, portadores farmacéuticamente aceptables, inertes, pueden ser tanto sólidos o 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
35 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 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 entonces en los moldes de tamaño
5 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 también se pretende que incluya la formulación del
10 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.

Las tabletas, polvos, píldoras, y cápsulas pueden ser usadas como formas
15 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
20 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 ser hechas dispersando el componente activo finamente
25 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 desde alrededor de 0.05% a 99%p (por ciento en peso), más preferiblemente desde 0.10
30 hasta 50%p, de un compuesto de la invención, todos los porcentajes por peso estando basados 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 edad, el peso y la respuesta del paciente particular, e interpretados dentro del contexto de la
35 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 Fórmula I o II como se definió anteriormente para la fabricación de un medicamento.

También dentro del alcance de la invención está el uso de cualquier compuesto de Fórmula I o II para la fabricación de un medicamento para la terapia del dolor.

Adicionalmente se proporciona el uso de cualquier compuesto de acuerdo a la Fórmula I o II para la fabricación de un medicamento para la terapia de varias
5 condiciones 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 sujeto que padece de cualquiera de las condiciones discutidas anteriormente, donde una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo a la Fórmula I o II anterior, es
10 administrado a un paciente que necesita tal terapia.

Adicionalmente, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I o II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un portador farmacéuticamente aceptable.

Particularmente, se proporciona una composición farmacéutica que comprende
15 un compuesto de Fórmula I o II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un portador farmacéuticamente aceptable para terapia, más particularmente para la terapia del dolor.

Además, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I o II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en
20 asociación con el uso de un portador farmacéuticamente aceptable en cualquiera de las condiciones 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 pueden ser administrados de manera concomitante, simultánea, secuencial o
25 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,
30 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,
35 asenapina, bencisoxidil, bifeprunox, carbamazepina, clozapina, clorpromazina, debenzapina, divalproex, duloxetina, eszopiclona, haloperidol, iloperidona, lamotrigina, litio, loxapina, mesoridazina, olanzapina, paliperidona, perlapina, perfenazina, fenotiazina, fenilbutilpiperidina, pimozida, 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, duloxetine, eszopiclona, haloperidol, iloperidona, lamotrigina, loxapina, mesoridazina, olanzapina, paliperidona, perlapina, perfenazina, fenotiazina, fenilbutilpiperidina, pimozida, 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) farmacéuticamente activo(s) de los mismos;

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

(vii) terapias contra 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;

(viii) terapias contra la migraña incluyendo, por ejemplo, almotriptan, 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;

(ix) terapias contra los accidentes cerebrovasculares incluyendo, por ejemplo, abciximab, activasa, NXY-059, citicolina, crobenetina, desmoteplasa, repinotan,

traxoprodil y equivalentes e isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activo(s) de los mismos;

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

(xi) terapias contra 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 contra 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;

(xiii) terapias contra el insomnio incluyendo, por ejemplo, alobarbitol, alonimida, amobarbitol, benzocetamina, butabarbitol, capurida, cloral, cloperidona, cloretato, dexclamol, etclorvinol, etomidato, glutetimida, halazepam, hidroxizina, mecloqualona, melatonina, mefobarbitol, metacualona, midafur, nisobamato, pentobarbitol, fenobarbitol, propofol, roletamida, triclofos, secobarbitol, zaleplon, zolpidem y equivalentes e isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activo(s) de los 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.

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.

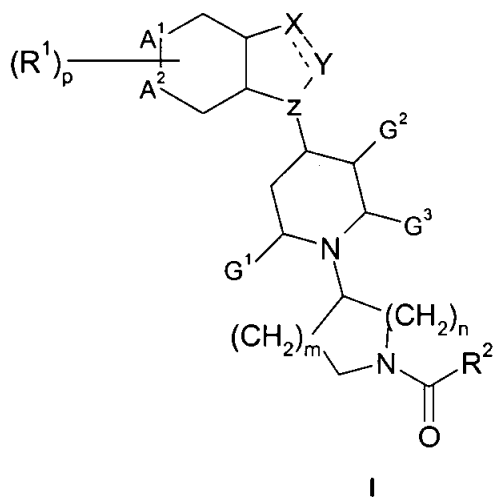
En aún una realización adicional, un compuesto de la presente invención, o una composición farmacéutica o formulación que comprende un compuesto de la presente invención puede ser administrado de manera concomitante, simultánea, secuencial o separada con uno o más compuesto(s) farmacéuticamente activos seleccionados de buprenorfina; dezocina; diacetilmorfina; fentanil; levometadil acetato; meptazinol; morfina; oxicodona; oximorfona; remifentanil; sufentanil; y 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; sufentanil; y tramadol para el tratamiento del dolor nociceptivo crónico. La eficacia de esta terapia puede ser

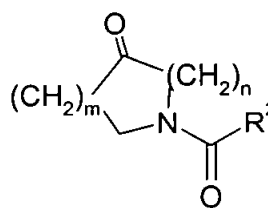
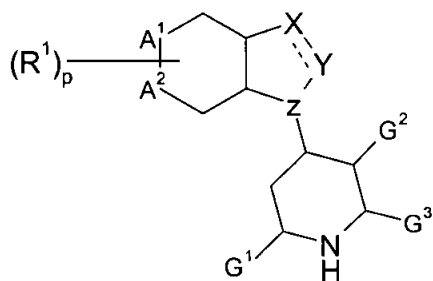
demostrada usando un modelo de hiperalgesia térmica inducida por FCA en rata descrito a continuación.

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

- 5 En una realización, la invención proporciona un proceso para preparar un compuesto de Fórmula I, que comprende:



reaccionar un compuesto de fórmula III con un compuesto de fórmula IV,

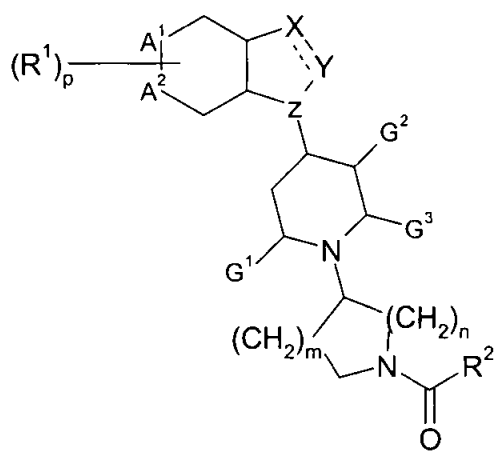


10

donde A¹, A², G¹, G², G³, R¹, R², m, n, p, X, Y y Z son definidos como anteriormente.

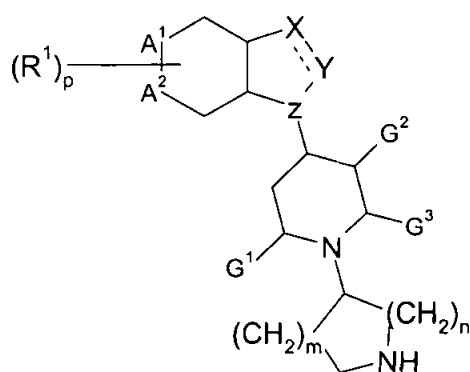
- 15 Opcionalmente, el paso de reaccionar un compuesto de fórmula III con un compuesto de fórmula IV es llevado a cabo en presencia de un agente reductor, tal como NaBH(OAc)₃, NaBH₄ o equivalentes de los mismos.

En otra realización, la invención proporciona un proceso para preparar un compuesto de Fórmula I, que comprende:



↓

reaccionar un compuesto de Fórmula V con un compuesto de $Q-C(=O)-R^2$,



5

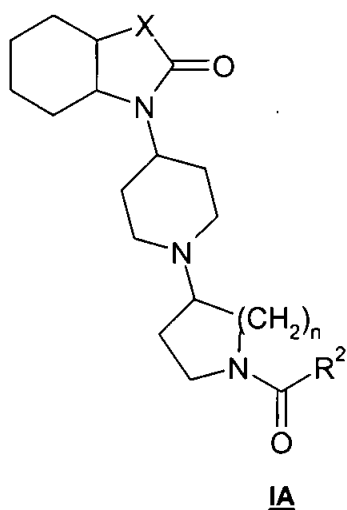
V

donde A^1 , A^2 , G^1 , G^2 , G^3 , R^1 , R^2 , m , n , p , X , Y y Z son definidos como anteriormente; y Q es un halógeno u OH.

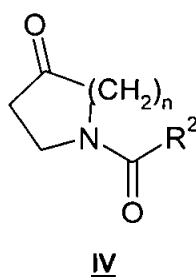
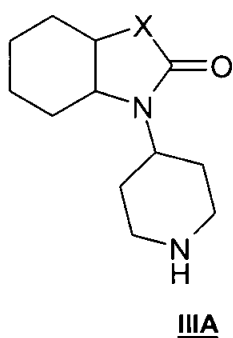
Opcionalmente, el paso de reaccionar un compuesto de fórmula V con un compuesto de $Q-C(=O)-R^2$, es llevado a cabo en presencia de una base, tal como

10 diisopropiletilamina, trietilamina o equivalentes de las mismas.

En una realización adicional, la presente invención proporciona un proceso para preparar un compuesto de Fórmula IA, que comprende:



reaccionar un compuesto de fórmula IIIA con un compuesto de fórmula IV,



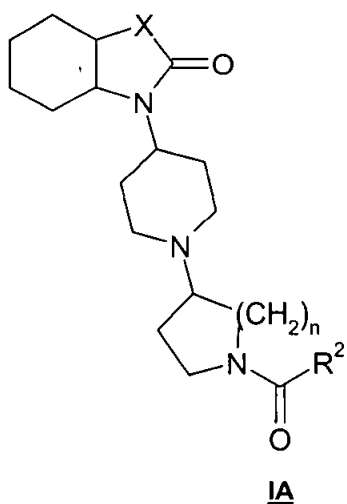
5

donde R^2 , n , X , y Q son como los definidos anteriormente.

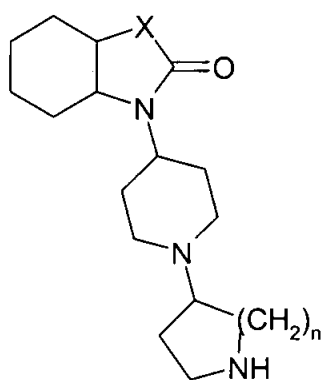
Opcionalmente, el paso de reaccionar un compuesto de fórmula III con un compuesto de fórmula IV es llevado a cabo en presencia de un agente reductor, tal como $NaBH(OAc)_3$, $NaBH_4$ o equivalentes de los mismos.

10

En otra realización, la presente invención proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula IA, que comprende:



reaccionar un compuesto de fórmula V con un compuesto de $Q-C(=O)-R^2$,



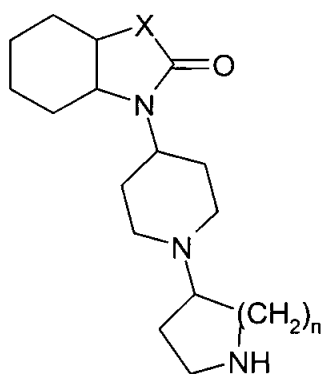
VA

donde R^2 , n, X, y Q son como los definidos anteriormente.

- 5 Opcionalmente, el paso de reaccionar un compuesto de fórmula V con un compuesto de $Q-C(=O)-R^2$, es llevado a cabo en presencia de una base, tal como diisopropiletilamina, trietilamina o equivalentes de los mismos.

En una realización adicional, la presente invención proporciona un producto intermedio de fórmula VA, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

- 10 diastereómero, enantiómero, o mezcla de los mismos:



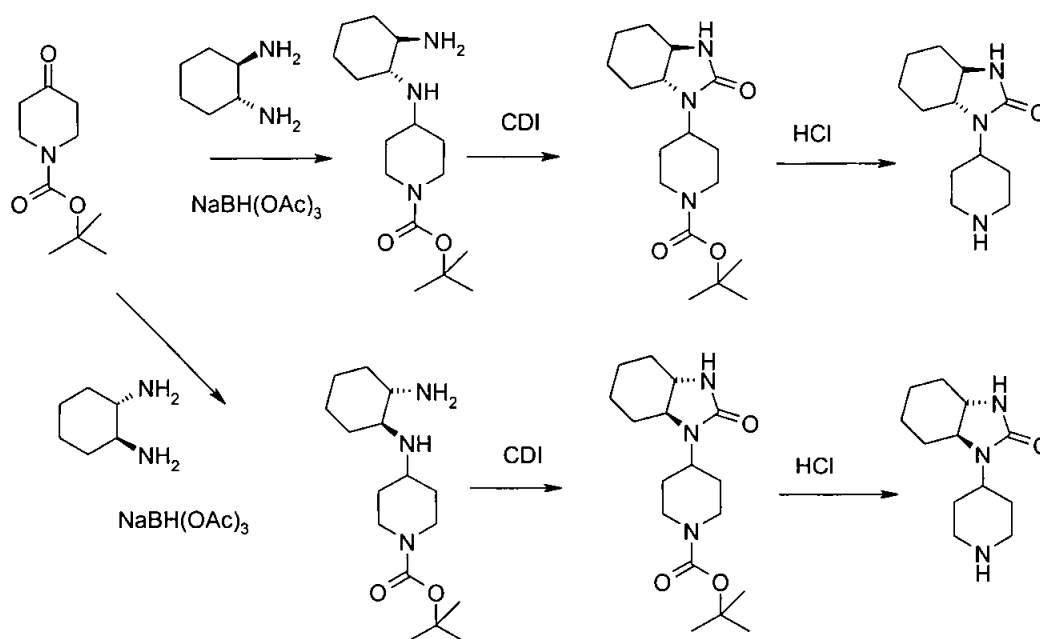
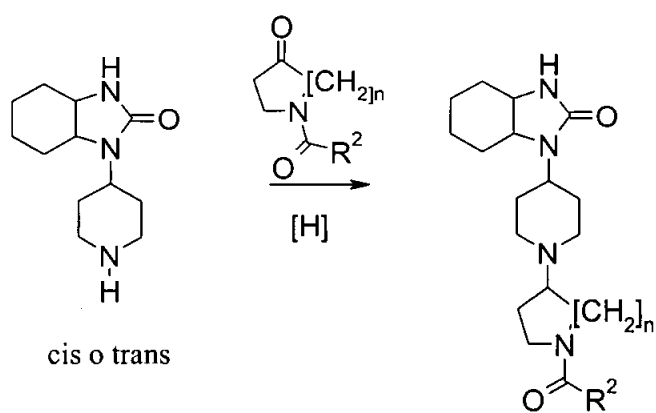
VA

donde

n es 1, 2;

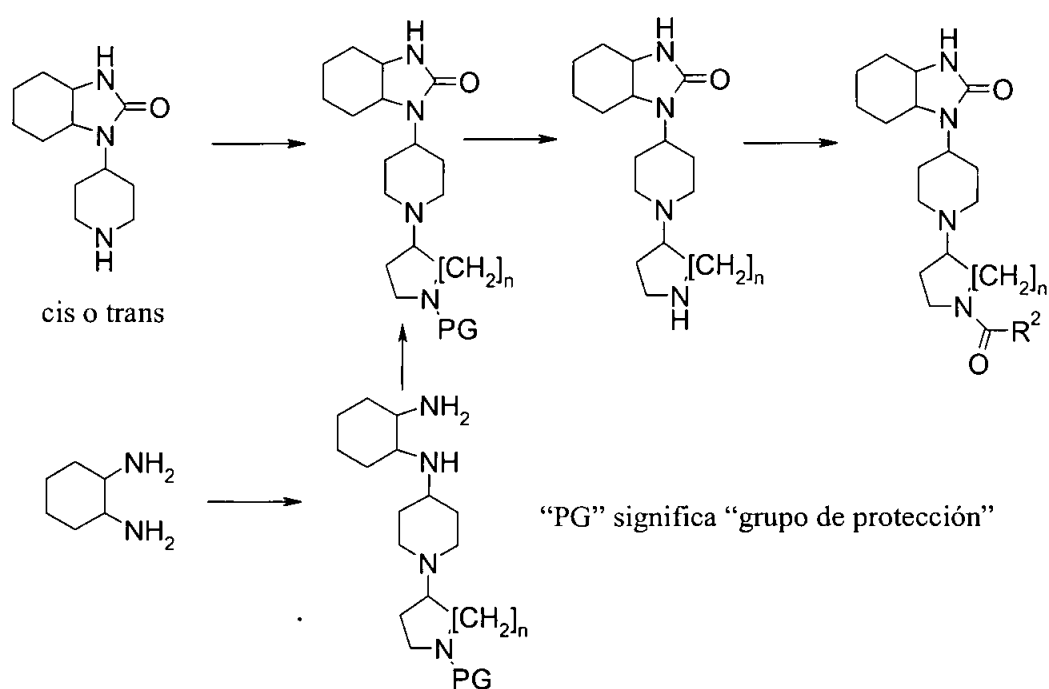
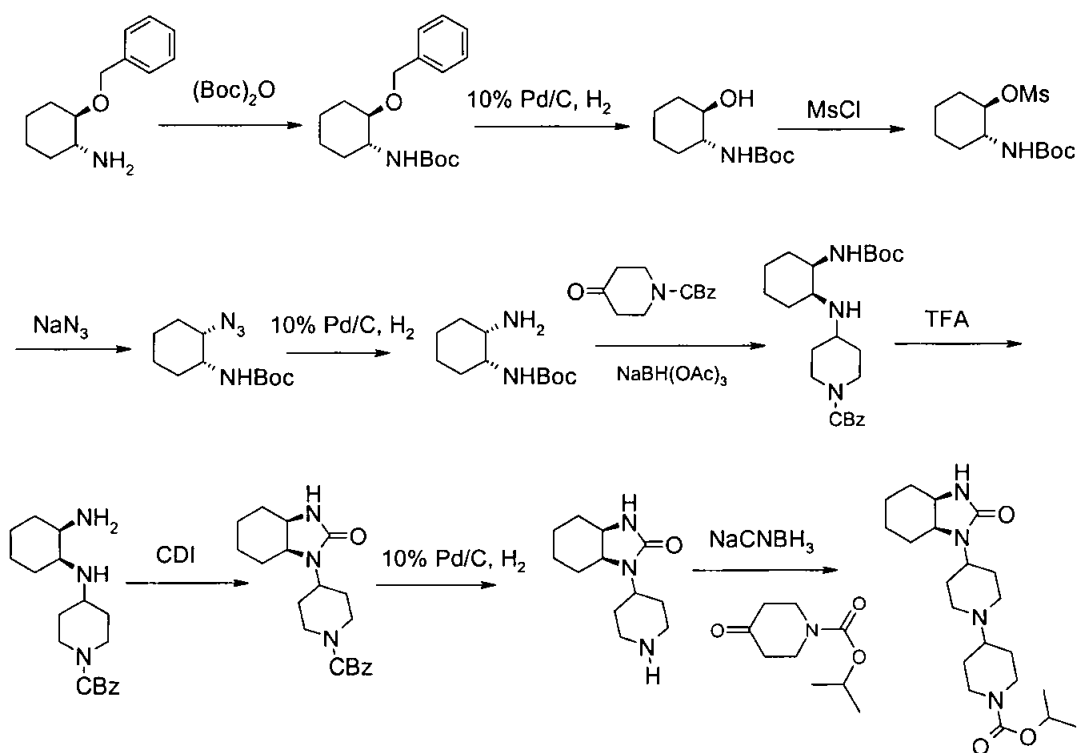
- 15 X, es independientemente seleccionado de NH, N-R, CH_2CHR , y CRR' ; y cada R, R' es independientemente hidrógeno, C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil o C_{1-6} alquil halogenado.

- 20 Los compuestos de la presente invención pueden también ser preparados de acuerdo con las rutas sintéticas representadas en los Esquemas 1-7.

Esquema 1 (Producto intermedio 1 y 2)**Esquema 2 (Ejemplos 1-7, 14-18, 60, 61):**

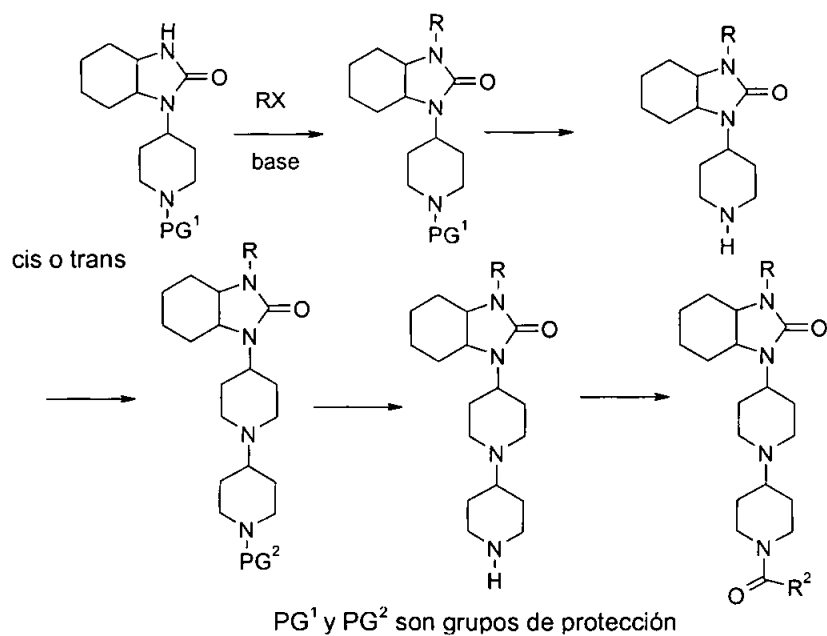
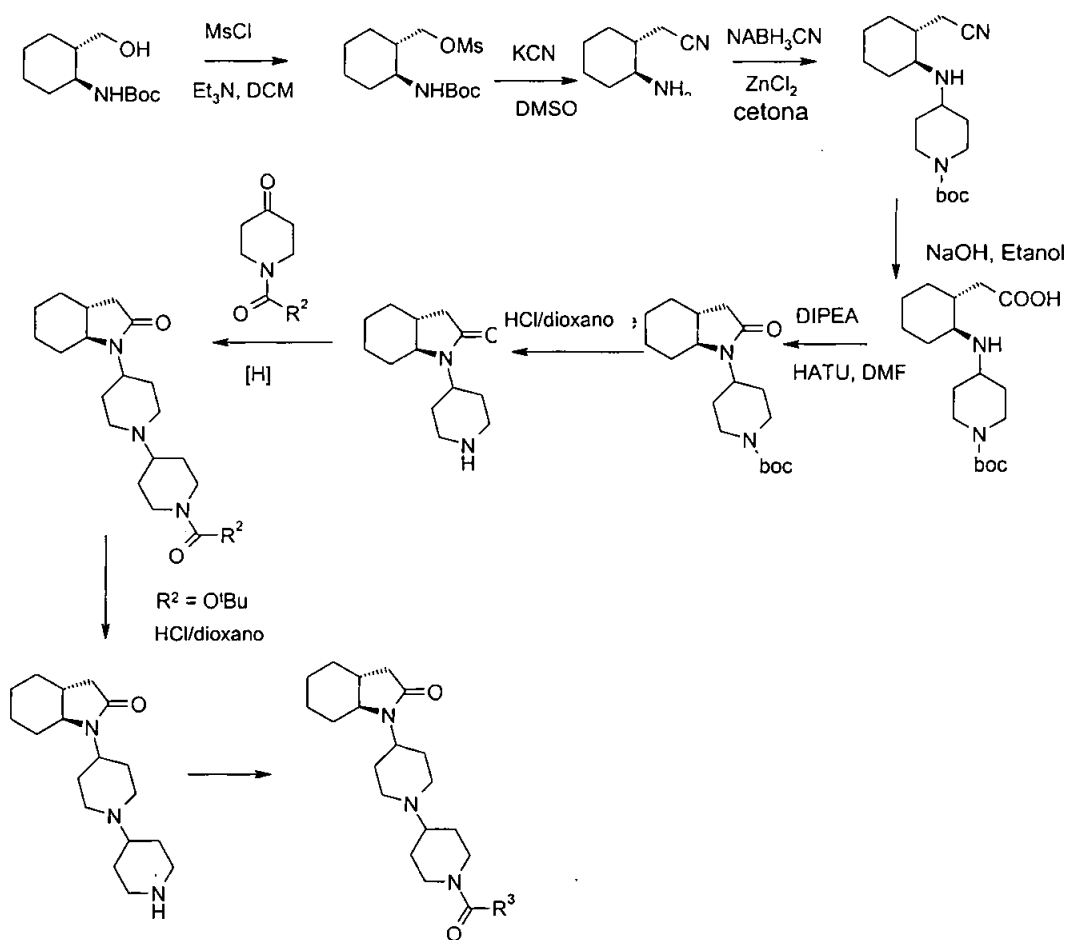
5

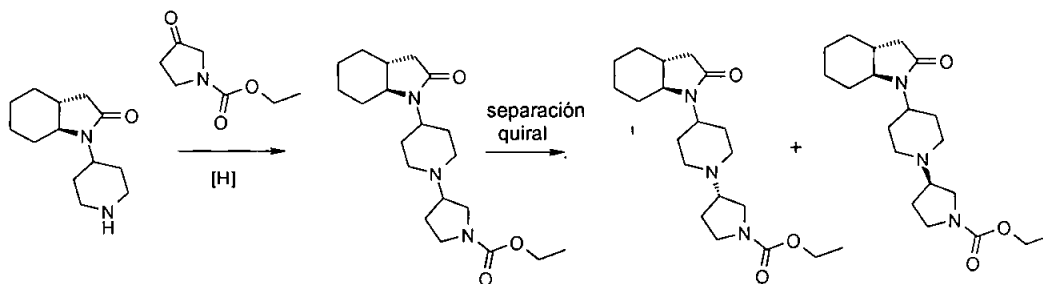
Esquema 3 (Ejemplos 8-13, 19-59, 63-68, 75-86):

**Esquema 4 (Ejemplo 62):**

5

Esquema 5 (Ejemplos 69–74):

**Esquema 6 (Ejemplo 87-89):**

Esquema 7 (Ejemplo 90, 91):**Evaluación Biológica**

5 **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 inducido por fármacos en las células completas. La

10 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_000740NM_000740) y hM5 (receptor Muscarínico humano subtipo 5, acceso al banco de genes NM_0121258), receptores expresados en células CHO (células de

15 ovario de hamster Chino, ATCC) fue cuantificada en un instrumento Molecular Devices FLIPR II™ 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/50µl durante 24 horas o 4000

20 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 30µl de una solución salina balanceada de Hank, 10 mM Hepes y 2.5 mM Probenicid a pH 7.4 (Cat no. 311–

25 520–VL, Wisent) con 2µM 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 25µl de buffer por pocillo. Las placas de células fueron luego transferidas al FLIPR, listas para la

30 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 seguido por la adición de 12.5µl (25µl para hM1 y rM1) de los compuestos, resultando en un volumen total del pocillo de 37.5µl (50µl para hM1 y rM1). Los datos fueron recogidos cada 1.6 segundos durante 300 segundos. Para hM3 y hM5 12.5µl adicionales de carbacol (20 nM final) fueron añadidos a 300 segundos. Después de esta adición de carbacol (produciendo un volumen final de 50µl), 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, RU). Todos los valores EC₅₀ e IC₅₀ son reportados como las medias aritméticas ± 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 estar 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 %.

Unión de GTPγS 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 subtipo 2 humano, acceso al banco de genes NM_000739), fueron obtenidas a partir de Perkin–Elmer (RBHM2M). Las membranas fueron descongeladas a 37 °C, pasadas 3 veces a través una aguja despuntada de calibre 23, diluidas en el buffer de unión GTPγS (50 mM Hepes, 20 mM NaOH, 100 mM NaCl, 1 mM EDTA, 5 mM MgCl₂, pH 7.4, 100µM 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 60µl 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: 10µg de membranas hM2, 500µg de perlas Flashblue (Perkin–Elmer) y GDP en un volumen de 25µl. 15µl adicionales que contienen 3.3X (55000 dpm) de GTPγ³⁵S (0.4 nM final) fueron añadidos

a los pocillos resultando en un volumen por pocillos total de 50 μ l. Las uniones [^{35} S]GTP γ S estimuladas basal y máxima fueron determinadas en ausencia y presencia de 30 μ M de agonista de acetilcolina. Las mezcla 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 [^{35} S]GTP γ S fue usado para ensayar las propiedades antagonistas (IC_{50}) 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, RU) 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 estar 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 para 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 estar en el rango de entre 40 y >90000 nM.

Unión de GTP γ S al recepto hM4

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

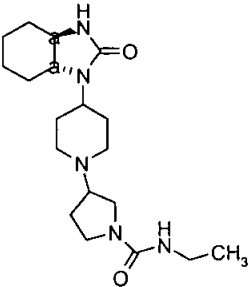
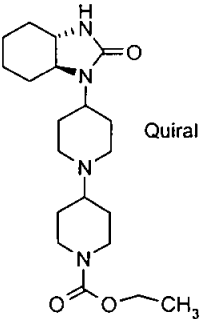
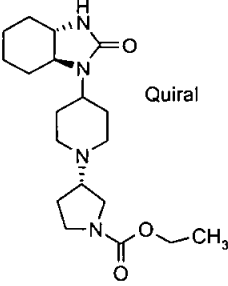
- de superficie de unión no específica de 384 pocillos (Corning). Diez microlitros de las placas de curvas dosis respuesta (5X concentración) fueron transferidos a otra placa de 384 pocillos que contiene lo siguiente: 10µg de membranas hM4, 500µg de perlas Flashblue (Perkin–Elmer) y GDP en un volumen de 25µl. 15µl adicionales que contienen
- 5 3.3X (55000 dpm) de $\text{GTP}\gamma^{35}\text{S}$ (0.4 nM final) fueron añadidos a los pocillos resultando en un volumen por pocillos total de 50µl. Las uniones $[\text{}^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ estimuladas basal y máxima fueron determinadas en ausencia y presencia de 30 µM de agonista de acetilcolina. Las mezclas de las membranas/perlas fueron preincubadas durante 15 minutos a temperatura ambiente con 40 µM GDP antes de la distribución en las placas
- 10 (20 µM final). El inverso de la estimulación inducida por acetilcolina (10µM final) de la unión de $[\text{}^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ fue usado para ensayar las propiedades antagonistas (IC_{50}) 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).
- 15 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, RU) de por ciento de unión de $[\text{}^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ estimulado vs. log(ligando molar).
- 20 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 M4 humanos para la mayoría de los compuestos de la invención es medido para estar en el rango de entre 300 y >30000 nM. Los E_{max} (efecto máximo, inhibición antagonista o agonismo) hacia los receptores M4
- 25 humanos para la mayoría de los compuestos de la invención fueron medidos para 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 $[\text{}^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ a la acetilcolina fue observado. La IC_{50} hacia los receptores M4 humanos para la mayoría de los compuestos de la invención fue medida para estar en el rango de entre 3000 y
- 30 >30000 nM.

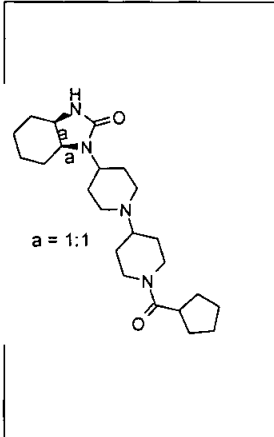
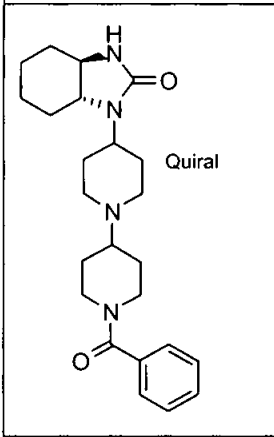
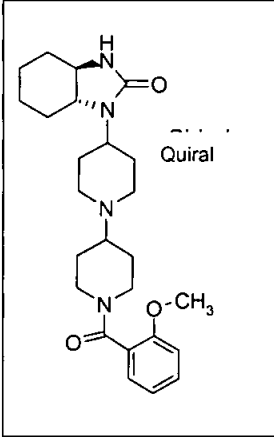
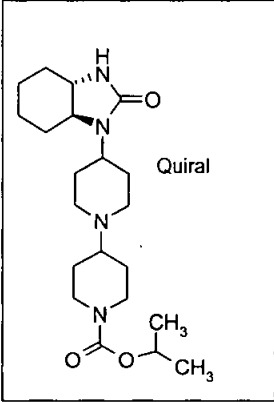
Algunas propiedades biológicas de algunos compuestos de la invención medidas usando uno o más ensayos descritos anteriormente son listadas en la Tabla 1 a continuación

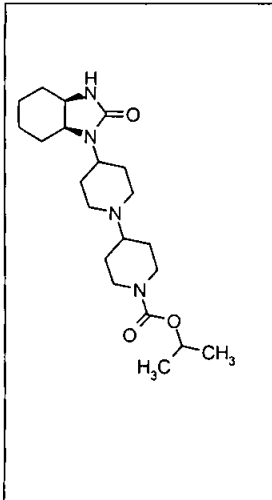
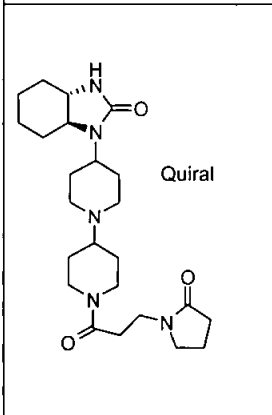
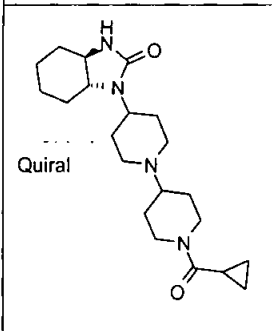
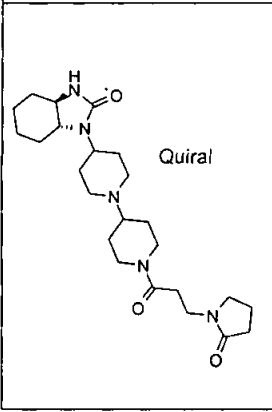
35

ST

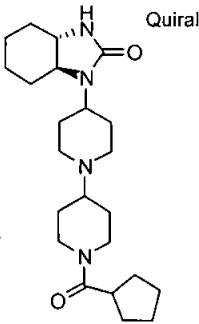
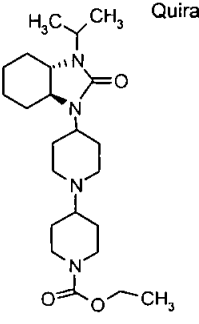
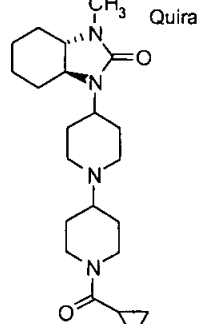
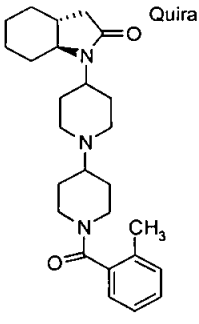
Tabla 1 Algunas Propiedades Biológicas de Algunos Compuestos de la Invención.

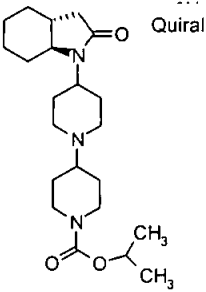
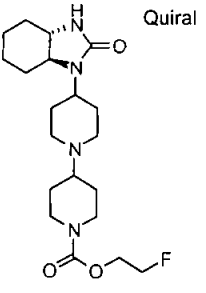
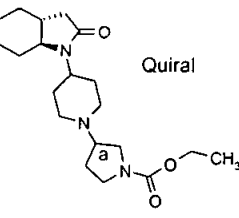
Estructura del Compuesto	hM1 EC50 (nM)	hM2 EC50 (nM)	hM3 EC50 (nM)	hM4 EC50 (nM)	hM5 EC50 (nM)
 a = mezcla relativa	1000				
 Quiral	1.1	120	2500	330	220
 Quiral	5	7300	>40000	9400	3900

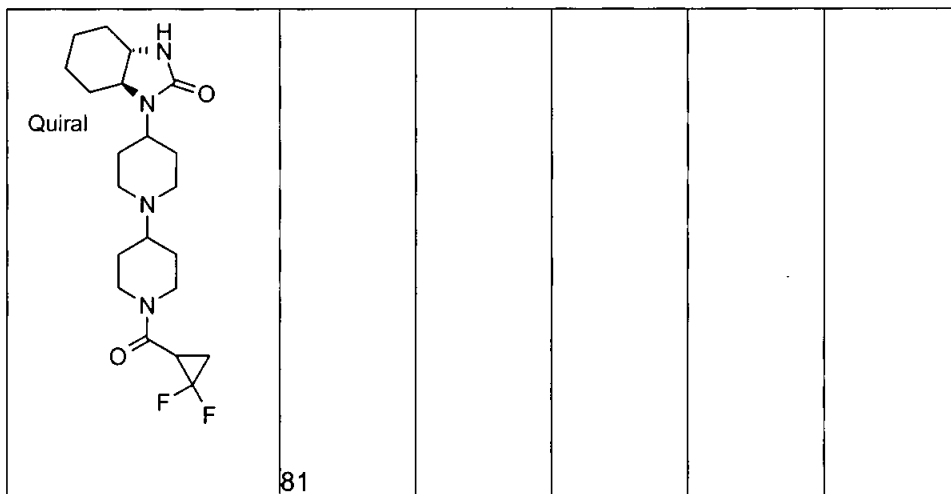
 a = 1:1					
	300				
 Quiral	600				
 Quiral	200	>30000	>40000	>30000	>40000
 Quiral	4.6	760	>40000	1300	36

					
	15	2500	>40000	4500	72
					
	6.8	500	>40000	5100	1600
					
	46	>30000	>40000	>30000	>40000
					
	9.2	1000	5400	>30000	2400

58

 Quiral	95	2600	>40000	>30000	>40000
 Quiral	1200		>40000		>40000
 Quiral	94	>30000	>40000	>30000	>40000
 Quiral	93		>40000		>40000

 Quiral	14	1200	>40000	4200	>40000
 Quiral	2.5	380		1100	
 Quiral a = absoluto desconocido ISÓMERO 2	59				



Modelo de Hiperalgnesia Térmica inducida por FCA en Rata

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 calo hasta que el animal retira la pata es registrado. Una disminución en la Latencia de Retiro de la Pata (PWL) relativa a los animales naive indica un estado hiperalgésico.

Generalmente, un experimento consiste de 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 24h después de la inoculación de FCA. Las ratas con colocadas otra vez en su jaula durante 30min, y luego, colocadas en los aparatos plantares durante 30min 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

61

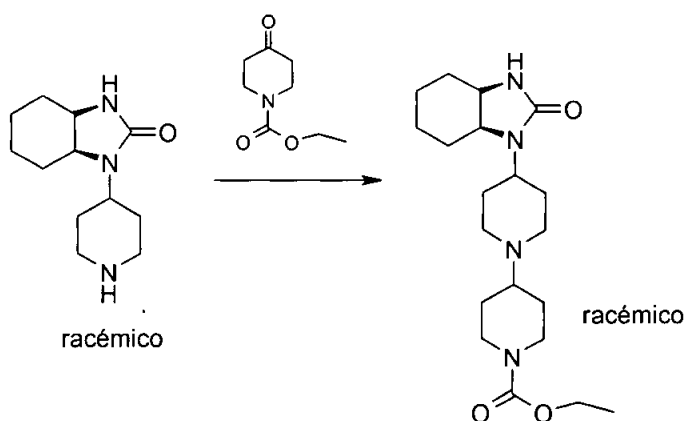
estadístico es establecido a $p \leq 0.05$. Los datos brutos son normalizados usando la siguiente fórmula: % antihiperlgesia = $(\text{PWL}(\text{dosis}) - \text{PWL}(\text{vehículo})) / (\text{PWL}(\text{naïve}) - \text{PWL}(\text{vehículo})) \times 100$. El dato es expresado como promedio $\pm$ SEM.

Una combinación que contiene un compuesto de la presente invención y morfina a 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 secuencial. Los resultados (expresados como ED_{50}) 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 ED_{50} de la combinación es significativamente menor que el ED_{50} teórico calculado basado en el ED_{50} medido usando el compuesto de la invención y morfina singularmente, entonces una sinergia para la combinación es indicada.

15 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 4-[(*cis* (+/-))-2-oxooctahidro-1*H*-bencimidazol-1-il]-1,4'-bipiperidina-1'-carboxilato

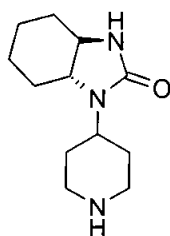


A una solución de sal de TFA (*cis*)-1-piperidin-4-il-octahidro-2*H*-bencimidazol-2-ona racémica (130 mg, 0.40 mmol) en diclorometano (4 mL) fue añadido ácido acético (120

μl) seguido por etil 4-oxopiperidina-1-carboxilato (120 μL) y NaBH(OAc)₃ (250 mg), y la
 mezcla fue agitada a 45 °C durante la noche. La mezcla fue luego apagada con una
 solución saturada de NaHCO₃ y luego diluida en diclorometano. NaOH 1N fue añadido y
 la fase acuosa fue extraída varias veces con diclorometano. La fase orgánica combinada
 5 fue secada y concentrada al vacío. El compuesto fue purificado por LCMS preparativa a
 pH alto para proporcionar el compuesto del título (25 mg). ¹H NMR (400 MHz,
 CLOROFORMO-D): δ ppm 1.09 – 1.19 (m, 1 H), 1.23 (t, J=7.16 Hz, 3 H), 1.29 – 1.46
 (m, 3 H), 1.45 – 1.91 (m, 12 H), 2.13 – 2.32 (m, 2 H), 2.33 – 2.46 (m, 1 H), 2.62 – 2.77
 (m, 2 H), 2.88 (d, J=12.69 Hz, 1 H), 2.93 (d, J=11.13 Hz, 1 H), 3.45 – 3.60 (m, 2 H), 3.60
 10 – 3.74 (m, 1 H), 4.09 (q, J=7.16 Hz, 2 H), 4.12 – 4.30 (m, 2 H). ¹³C NMR (101 MHz,
 CLOROFORMO-D): δ ppm 14.57 (s, 1 C), 19.63 (s, 1 C), 20.56 (s, 1 C), 26.26 (s, 1 C),
 27.30 (s, 1 C), 42.38 (s, 1 C), 48.43 (s, 1 C), 51.86 (s, 1 C), 61.77 (s, 1 C), 63.92 (s, 1 C),
 154.92 (s, 1 C), 162.48 (s, 1 C). MS: (M+1) 379.3

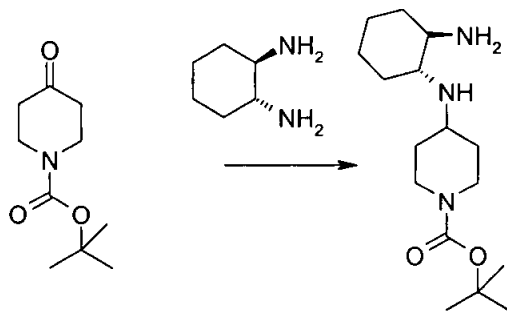
15

Producto intermedio 1: (3aR,7aR)-1-piperidin-4-ilooctahidro-2H-bencimidazol-2-ona



20

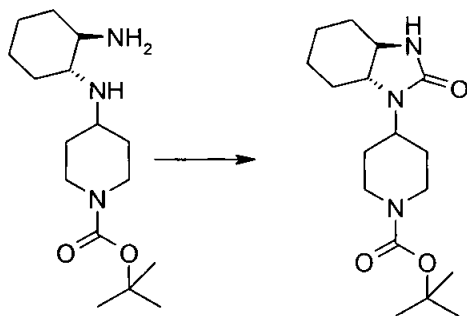
Paso A: La preparación de *tert*-butil 4-[[[(1R,2R)-2-aminociclohexil]amino]piperidina-1-carboxilato



25

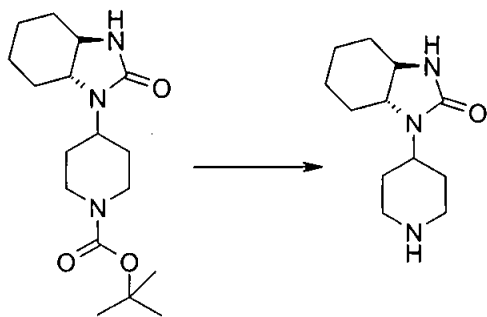
Una mezcla de (1R,2R)-ciclohexano diamina (20g, 175mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (25g, 120mmol) en diclorometano (550mL) fue añadido con una solución de *tert*-butil 4-oxopiperidina-1-carboxilato (18.4g, 92mmol) en diclorometano (800mL) en forma de gotas durante un periodo de 45 minutos y agitada a temperatura ambiente durante la noche. Una solución acuosa de bicarbonato de sodio (5%, 200mL) fue añadida a la mezcla de reacción, las capas fueron separadas, y la capa acuosa fue extraída con diclorometano (2x150mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO₄, filtradas y concentradas al vacío para proporcionar el producto crudo el cual fue purificado por cromatografía al vacío en columna seca para dar el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (18.0g, 66%). ¹H NMR (300 MHz, METANOL-D₄): δ ppm 3.99 (td, J=13.3, 3.3Hz, 2H), 2.95–2.70 (m, 3H), 2.40–2.15 (m, 2H), 2.05 (m, 1H), 1.95–1.85 (m, 2H), 1.85–1.65 (m, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.95–1.35 (m, 6H)

15 Paso B: La preparación de *tert*-butil 4-[(3aR,7aR)-2-oxooctahidro-1H-bencimidazol-1-il]piperidina-1-carboxilato



Una solución de trifosgeno (7.2g, 24.2mmol) en diclorometano (300mL) fue añadida con una solución de *tert*-butil 4-[(1R,2R)-2-aminociclohexil]amino}piperidina-1-carboxilato (18g, 60mmol) y trietilamina en diclorometano (600mL) en forma de gotas durante un periodo de 1h y agitada a temperatura ambiente durante 22h. Una cantidad adicional de trifosgeno (8g) y trietilamina (13mL) fueron añadidos y agitados a temperatura ambiente durante otras 22h. Una solución acuosa de hidróxido de sodio (0.5N 200mL) fue añadida a la mezcla de reacción, las capas fueron separadas, y la capa acuosa fue extraída con diclorometano (2x100mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na₂SO₄, filtradas y concentradas al vacío para proporcionar el producto crudo el cual fue triturado con dietiléter (80mL) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (11.1g, 56%). ¹H NMR (300 MHz, METANOL-D₄): δ ppm 4.25–4.05 (m, 2H), 3.80–3.65 (m, 1H), 3.10–2.90 (m, 2H), 2.85–2.65 (m, 2H), 2.20–1.90 (m, 2H), 1.90–1.55 (m, 4H), 1.55–1.30 (m, 11H)

Paso C: La preparación de (3aR,7aR)-1-piperidin-4-ilooctahidro-2H-bencimidazol-2-ona



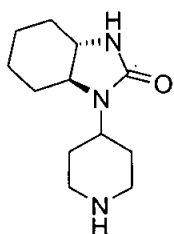
5

Una solución de (3aR,7aR)-1-piperidin-4-ilooctahidro-2H-bencimidazol-2-ona (11.1g, 34.3mmol) en ácido clorhídrico (70mL, 5N en isopropanol) y en metanol (150mL) y agitada a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla fue concentrada al vacío para dar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (8.9g, 100%). ¹H NMR (300 MHz, METANOL-D₄): δ ppm 3.73 (tt, J=12.3, 4.1Hz, 1H), 3.55–3.40 (m, 2H), 3.15–2.95 (m, 4H), 2.40–1.70 (m, 8H), 1.50–1.30 (m, 4H).

10

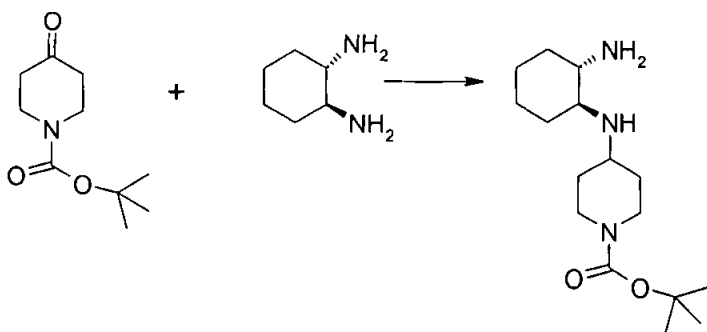
Producto intermedio 2: (3aS,7aS)-1-piperidin-4-ilooctahidro-2H-bencimidazol-2-ona

15



Paso A: La preparación de *tert*-butil 4-[[[(1S,2S)-2-aminociclohexil]amino]piperidina-1-carboxilato

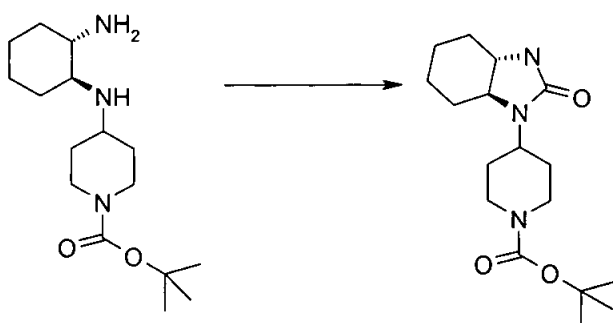
20



A una solución de (1S,2S)-ciclohexano-1,2-diamina (4 g, 35.08 mmol) en diclorometano (80 mL) fue añadido *tert*-butil 4-oxopiperidina-1-carboxilato (3.49 g, 17.54 mmol) seguido por triacetoxi borohidruro de sodio (11.15 g, 52.60 mmol) y agitada a temperatura ambiente durante 5 horas. Una solución saturada de hidrógeno carbonato de sodio (10 mL) fue luego añadida y la reacción diluida en diclorometano (100 mL). Las fases fueron separadas y la fase acuosa fue extraída con diclorometano (2x60 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas y concentradas al vacío. El compuesto crudo fue purificado por cromatografía flash para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (3.5 g).

10

Paso B: La preparación de *tert*-butil 4-(2-oxooctahidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidina-1-carboxilato



15

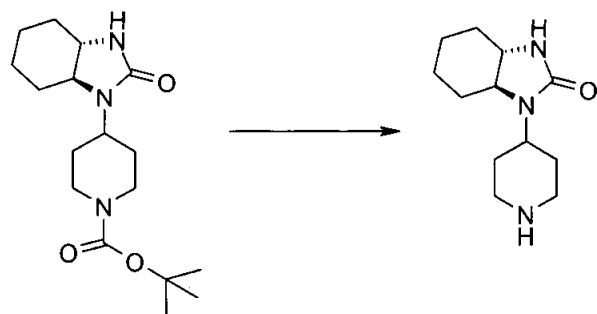
Una solución de *tert*-butil 4-[[[(1S,2S)-2-aminociclohexil]amino]piperidina-1-carboxilato (3.5 g, 11.78 mmol) en acetonitrilo (70 mL) fue añadido con 1,1-carbonildiimidazol (2.2 g, 13.58 mmol) y agitada a temperatura ambiente durante la noche. El solvente fue eliminado a presión reducida, tomado en diclorometano (200 mL) y lavado con NaOH 1N (10 mL). La fase orgánica fue secada y concentrada al vacío. El residuo fue lavado con dietil éter (15 mL), secado y usado para el próximo paso sin purificación adicional (3.3 g). MS (M+1): 324.24

20

Paso C: La preparación de (3aS,7aS)-1-piperidin-4-ilooctahidro-2H-bencimidazol-2-ona

25

66

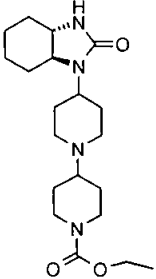


Una solución tert-butil 4-(2-oxooctahidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidina-1-carboxilato (1 g) en diclorometano (20 mL) fue añadida con TFA (5 mL) y agitada a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente fue eliminado a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como su sal de TFA. La sal fue luego transformada a base libre mediante MP-carbonato y usada sin ninguna purificación. MS (M+1): 224.25

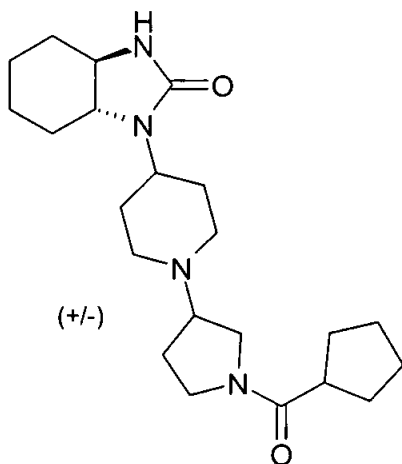
Tabla 1: Los ejemplos 2-7 fueron preparados a través de reacciones de aminación reductoras similares al Ejemplo 1, comenzando a partir de la cis o trans 1-piperidin-4-ilooctahidro-2H-bencimidazol-2-ona correspondientes (ya sea de los productos intermedios racémicos o enantioméricamente puros, Producto intermedio 1 y Producto intermedio 2)

Estructura (Ejemplo)	Nombre	Datos
(2)	Etil 3-{4-[(<i>cis</i> (+/-))-2-oxooctahidro-1H-bencimidazol-1-il]piperidin-1-il}pirrolidina-1-carboxilato (mezcla)	1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D): δ ppm 1.22 (t, J=7.13 Hz, 3 H), 1.10-1.30 (m, 1 H), 1.29 - 1.43 (m, 1 H), 1.44 - 1.95 (m, 10 H), 1.95 - 2.19 (m, 3 H), 2.63 - 2.95 (m, 2 H), 2.93 - 3.15 (m, 2 H), 3.20 - 3.35 (m, 1 H), 3.40 - 3.74 (m, 5 H), 4.09 (q, J=7.10 Hz, 2 H), 4.13-4.20 (m, 1H), 4.20 - 4.35 (m, 1 H). MS: 365.3 (M+1).

(3)	Etil 3-{4-[(<i>trans</i> (+/-))-2-oxooctahidro-1H-bencimidazol-1-il]piperidin-1-il}pirrolidina-1-carboxilato (mezcla)	¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D): δ ppm 1.23 (t, J=7.03 Hz, 3 H), 1.28 – 1.49 (m, 4 H), 1.58 – 1.89 (m, 7 H), 1.90 – 1.99 (m, 1 H), 1.99 – 2.14 (m, 3 H), 2.23 – 2.33 (m, 1 H), 2.65 – 3.16 (m, 6 H), 3.20 – 3.36 (m, 1 H), 3.45 – 3.86 (m, 3 H), 4.10 (q, J=7.03 Hz, 2 H), 4.44 – 4.60 (m, 1 H). MS: 365.3 (M+1).
(4)	Bencil 3-{4-[(<i>trans</i> (+/-))-2-oxooctahidro-1H-bencimidazol-1-il]piperidin-1-il}pirrolidina-1-carboxilato (mezcla)	¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D): δ ppm 1.08 – 1.28 (m, 1 H), 1.31 – 1.45 (m, 1 H), 1.30 – 1.73 (m, 10 H), 1.73 – 1.88 (m, 3 H), 1.88 – 2.08 (m, 2 H), 2.09 – 2.33 (m, 2 H), 3.28 – 3.89 (m, 6 H), 4.14 (bs, 1 H), 4.00 – 4.24 (m, 1 H), 5.12 (s, 2 H), 7.24 – 7.44 (m, 5 H). MS: (M+1) 427.2.
(5)	Bencil 4-{[(<i>trans</i> (+/-))-2-oxooctahidro-1H-bencimidazol-1-il]-1,4'-bipiperidina-1'-carboxilato	¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D): δ ppm 1.07 – 1.26 (m, 1 H), 1.29 – 1.47 (m, 3 H), 1.46 – 1.92 (m, 12 H), 2.15 – 2.33 (m, 2 H), 2.35 – 2.49 (m, 1 H), 2.66 – 2.82 (m, 2 H), 2.91 (dd, J=20.41, 11.23 Hz, 2 H), 3.52 – 3.60 (m, 2 H), 3.52 – 3.70 (m, 1 H), 4.10–4.35 (m, 2 H), 4.12 (s, 1 H), 5.10 (bs, 2 H) 7.27 – 7.38 (m, 5 H). MS: (M+1) 441.3.
(6)	Etil 4-[(3aR,7aR)-2-oxooctahidro-1H-bencimidazol-1-il]-1,4'-bipiperidina-1'-carboxilato	¹H NMR (400 MHz, METANOL-D4): δ ppm 1.25 (t, J=7.13 Hz, 3 H) 1.32 – 1.50 (m, 4 H) 1.74 – 2.03 (m, 5 H) 2.13 (d, J=11.72 Hz, 2 H) 2.19 – 2.35 (m, 1 H) 2.36 – 2.51 (m, 1 H) 2.77 – 2.94 (m, 2 H) 2.93 – 3.07 (m, 2 H) 3.06 – 3.22 (m, 2 H) 3.35 – 3.49 (m, 1 H) 3.53 – 3.69 (m, 4 H) 3.60 – 3.67 (m, 1 H) 3.69 – 3.85 (m, 1 H) 4.11 (q, J=7.16 Hz, 2 H) 4.29 (d, J=13.28 Hz, 2 H). MS: (M+1) 379.3.

 (7)	Etil 4-[(3aS,7aS)-2-oxooctahidro-1H-bencimidazol-1-il]-1,4'-bipiperidina-1'-carboxilato	¹H NMR (400 MHz, METANOL-D₄): δ ppm 1.25 (t, J=7.13 Hz, 3 H) 1.32 – 1.50 (m, 4 H) 1.74 – 2.03 (m, 5 H) 2.13 (d, J=11.72 Hz, 2 H) 2.19 – 2.35 (m, 1 H) 2.36 – 2.51 (m, 1 H) 2.77 – 2.94 (m, 2 H) 2.93 – 3.07 (m, 2 H) 3.06 – 3.22 (m, 2 H) 3.35 – 3.49 (m, 1 H) 3.53 – 3.69 (m, 4 H) 3.60 – 3.67 (m, 1 H) 3.69 – 3.85 (m, 1 H) 4.11 (q, J=7.16 Hz, 2 H) 4.29 (d, J=13.28 Hz, 2 H). MS: (M+1) 379.3.
--	--	---

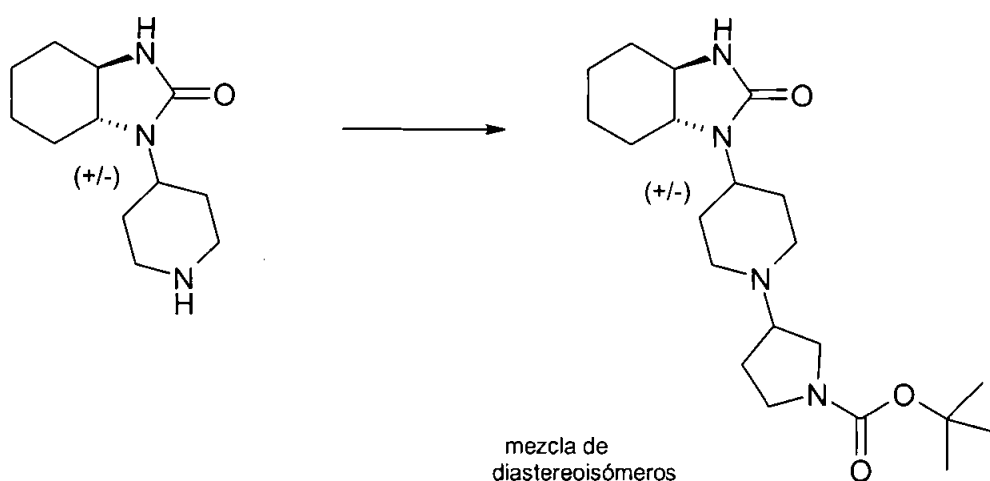
Ejemplo 8: (trans (+/-))-1-{1-[1-(ciclopentilcarbonil)pirrolidin-3-il]piperidin-4-il}octahidro-2H-bencimidazol-2-ona



5

Paso 1: La preparación de *tert*-butil 3-{4-[(trans (+/-))-2-oxooctahidro-1H-bencimidazol-1-il]piperidin-1-il}pirrolidina-1-carboxilato

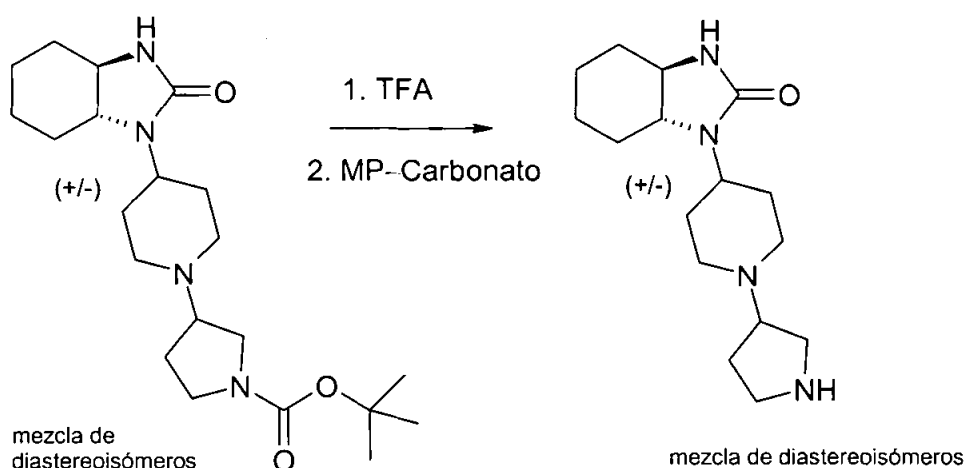
69



Seguendo un procedimiento similar a aquel descrito en el Ejemplo 1, t-Butil 3-{4-[(trans (+/-)-2-oxooctahidro-1H-benzimidazol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato (2.40 g) fue preparado como una mezcla de diastereoisómeros.

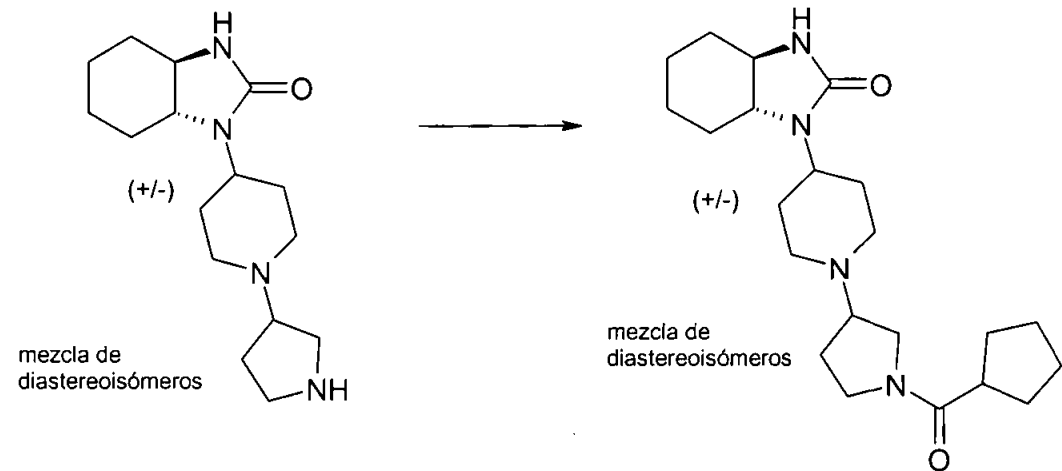
5

Paso 2: La preparación de 3-{4-[(trans (+/-)-2-oxooctahidro-1H-benzimidazol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidina



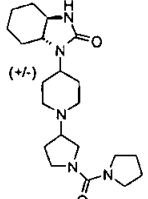
- 10 El producto intermedio crudo (2.4 g) del Paso 1 fue disuelto en diclorometano (10 mL), y TFA (5 mL) fue añadido. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. La eliminación del solvente y el exceso de TFA produjo la sal de TFA (4.2 g) el compuesto del título. La sal de TFA fue convertida a su base libre mediante MP-Carbonato, y purificación en cromatografía flash (MeOH/DICLOROMETANO) para
- 15 dar el compuesto del título (0.70 g).

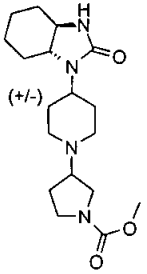
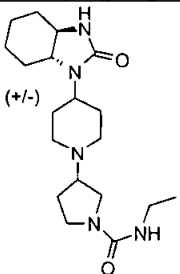
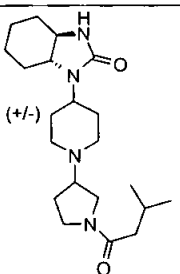
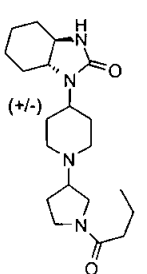
Paso 3: La preparación de (trans (+/-))-1-{1-[1-(ciclopentilcarbonyl)pirrolidin-3-il]piperidin-4-il}octahidro-2H-bencimidazol-2-ona



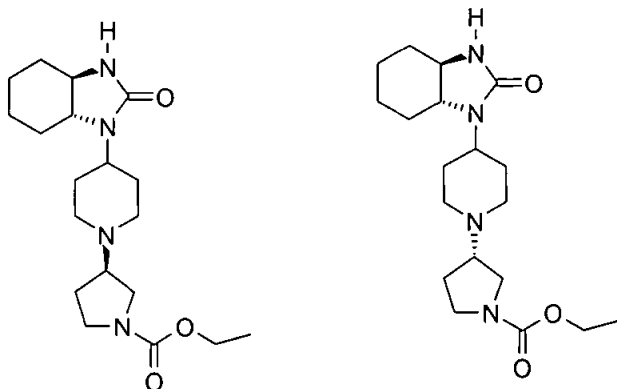
5 A una solución de 3-{4-[(trans (+/-))-2-oxooctahidro-1H-bencimidazol-1-il]piperidin-1-il}pirrolidina (mezcla de diastereoisómeros) (100 mg, 0.34 mmol) en DMF fue añadido diisopropiletilamina (0.16 mmol), ciclopentilcarbonyl cloruro (50 µL) a temperatura ambiente. La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante la noche y concentrada al vacío. El residuo fue disuelto en diclorometano y lavado con salmuera. La
10 eliminación del solvente dio el producto crudo, el cual fue purificado en HPLC prep a pH alto y convertido a la sal de HCl para proporcionar el compuesto del título como una mezcla de diastereoisómeros (36 mg). 1H NMR (400 MHz, METANOL-D4): δ ppm 1.27 – 1.52 (m, 4 H), 1.55 – 2.05 (m, 13 H), 2.23 – 2.38 (m, 3 H), 2.38 – 2.61 (m, 2 H), 2.83 –
15 3.08 (m, 3 H), 3.08 – 3.26 (m, 2 H), 3.32–3.37 (m, 1 H), 3.52 – 4.02 (m, 6 H), 3.65 (s, 1 H), 4.08 – 4.23 (m, 1 H). MS: (M+1) 389.3.

Tabla 2: Ejemplos 9–13 fueron preparados similares al procedimiento descrito en el Ejemplo 8, Paso 3

Estructura (Ejemplo)	Nombre	datos
	(trans (+/-))-1-{1-[1-(pirrolidin-1-ilcarbonyl)pirrolidin-3-il]piperidin-4-il}octahidro-2H-bencimidazol-2-ona (mezcla	1H NMR (400 MHz, METANOL-D4): δ ppm 1.28 – 1.50 (m, 4 H) 1.68 – 2.06 (m, 10 H) 2.11 – 2.35 (m, 3 H) 2.36 – 2.53 (m, 2 H) 2.92 – 3.08 (m, 2 H) 3.12 – 3.25 (m, 2 H) 3.32 – 3.75 (m, 12 H) 3.65 (s, 1 H) 3.76 – 3.91 (m, 3

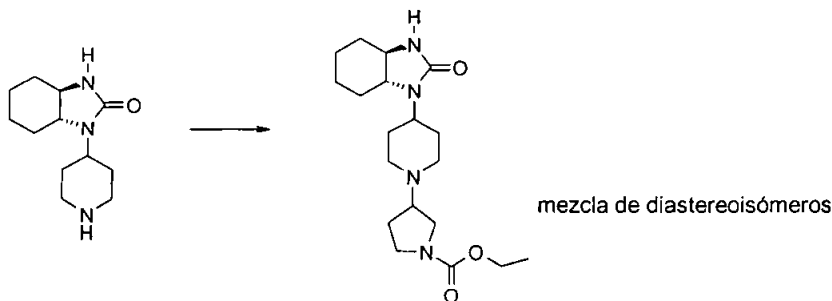
(9)	de diastereoisómeros)	H). MS: (M+1).
 (10)	metil 3-{4-[(<i>trans</i> (+/-))-2-oxooctahidro-1 <i>H</i> -bencimidazol-1-il]piperidin-1-il}pirrolidina-1-carboxilato (mezcla de diastereoisómeros)	1H NMR (400 MHz, METANOL-D4) Sal de HCl: δ ppm 1.29 – 1.52 (m, 4 H), 1.58 – 2.07 (m, 8 H), 2.10–2.35 (m, 4 H), 2.87 – 3.06 (m, 4 H), 3.07 – 3.21 (m, 2 H), 3.23 – 3.40 (m, 1 H), 3.57 (t, J=9.77 Hz, 1 H), 3.59 – 3.75 (m 2 H), 3.67 (s, 3 H). MS: (M+1).
 (11)	<i>N</i> -etil-3-[4-[(<i>trans</i> (+/-))-2-oxooctahidro-1 <i>H</i> -bencimidazol-1-il]piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxamida (mezcla de diastereoisómeros)	1H NMR (400 MHz, METANOL-D4): δ ppm 1.13 (t, J=7.13 Hz, 3 H), 1.31 – 1.52 (m, 4 H), 1.73 – 2.06 (m, 5 H), 2.24 – 2.41 (m, 3 H), 2.40 – 2.57 (m, 2 H), 2.93 – 3.10 (m, 2 H), 3.12 – 3.28 (m, 2 H), 3.22 (q, J=7.23 Hz, 2 H), 3.33 – 3.46 (m, 1 H), 3.50 – 3.77 (m, 5 H), 3.77 – 4.03 (m, 3 H). MS: (M+1) 364.3.
 (12)	(<i>trans</i> (+/-))-1-{1-[1-(3-metilbutanoil)pirrolidin-3-il]piperidin-4-il}octahidro-2 <i>H</i> -bencimidazol-2-ona (mezcla de diastereoisómeros)	1H NMR (400 MHz, METANOL-D4) Sal de HCl: δ ppm 0.87 – 1.03 (m, 6 H), 1.25 – 1.51 (m, 4 H), 1.69 – 2.04 (m, 5 H), 2.02 – 2.18 (m, 1 H), 2.17 – 2.40 (m, 5 H), 2.38 – 2.58 (m, 2 H), 2.89 – 3.07 (m, 2 H), 3.08 – 3.25 (m, 2 H), 3.34 (s, 1 H), 3.51 – 3.92 (m, 4 H), 3.65 (s, 1 H), 3.93 – 4.14 (m, 1 H). MS: (M+1) 377.3.
 (13)	(<i>trans</i> (+/-))-1-[1-(1-butirilpirrolidin-3-il)piperidin-4-il]octahidro-2 <i>H</i> -bencimidazol-2-ona (mezcla de diastereoisómeros)	1H NMR (400 MHz, METANOL-D4): δ ppm 0.81 – 1.05 (m, 3 H), 1.27 – 1.51 (m, 4 H), 1.55 – 1.71 (m, 2 H), 1.73 – 2.06 (m, 5 H), 2.17 – 2.64 (m, 6 H), 2.90 – 3.10 (m, 2 H), 3.09 – 3.28 (m, 2 H), 3.52 – 4.16 (m, 9 H), 3.65 (s, 1 H). MS (M+1): 363.3.

Ejemplo 14 y Ejemplo 15: Etil (3R)- 3-[4-[(3aR,7aR)-2-oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-1-il]-1-piperidil]pirrolidina-1-carboxilato y etil (3S)-3-[4-[(3aR,7aR)-2-oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-1-il]-1-piperidil]pirrolidina-1-carboxilato



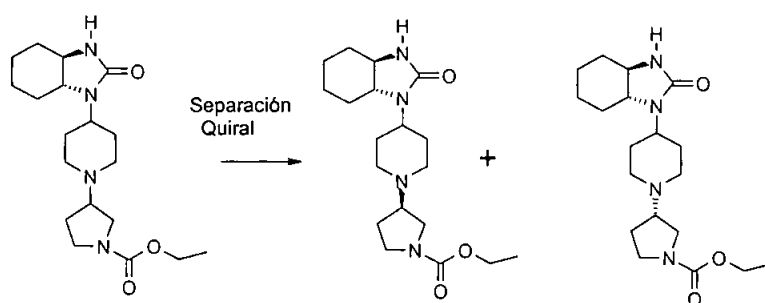
5

Paso A: La preparación de Etil 3-[4-[(3aR,7aR)-2-oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-1-il]-1-piperidil]pirrolidina-1-carboxilato



- 10 A una solución agitada de sal de TFA de (3aR,7aR)-1-piperidin-4-il-octahidro-2H-benzimidazol-2-ona (400 mg, 1.24 mmol) en diclorometano (10 mL) fue añadido ácido acético (0.35 mL, 6.12 mmol), etil 3-oxopirrolidina-1-carboxilato (0.35 mL, 2.23 mmol). Triacetoxiborohidruro de sodio (0.8 g, 3.77 mmol) fue añadido y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla fue apagada con agua helada, luego
- 15 diluida con diclorometano (200 mL) y fue lavada sucesivamente con NaOH 1N (10 mL), agua (10 mL) y salmuera. El solvente fue eliminado a presión reducida y el residuo fue purificado por LCMS prep. a pH alto (acetonitrilo/agua) para proporcionar la mezcla de dos diastereoisómeros (260 mg, 58%).

- 20 Paso B: Separación de diastereoisómeros



Los dos diastereoisómeros del Paso A fueron separados por HPLC quiral (Columna OD, 40% de isopropanol/60% hexano) para proporcionar los compuestos del título como enantiómeros puros (Isómero 1 e Isómero 2).

5

Isómero 1 (72mg): HPLC Tiempo de retención = 6.33 min, K': 0.52 (Columna Chiralpak OD, 4.6 x 250mm, 40% de isopropanol/60% hexano). ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D): δ ppm 1.21 (t, J=7.03 Hz, 3 H), 1.26 – 1.46 (m, 4 H), 1.52 – 1.86 (m, 6 H), 1.93 (d, J=10.74 Hz, 1 H), 1.96 – 2.13 (m, 4 H), 2.25 (d, J=10.74 Hz, 1 H), 2.60 – 2.80 (m, 1 H), 2.80 – 2.91 (m, 1 H), 2.90 – 3.03 (m, 3 H), 3.06 (q, J=9.57 Hz, 1 H), 3.17 – 3.34 (m, 1 H), 3.49 (t, J=9.67 Hz, 1 H), 3.52 – 3.64 (m, 1 H), 3.63 – 3.81 (m, 1 H), 4.08 (q, J=7.03 Hz, 2 H), 4.66 – 4.91 (m, 1 H). MS (M+1): 365.3.

10

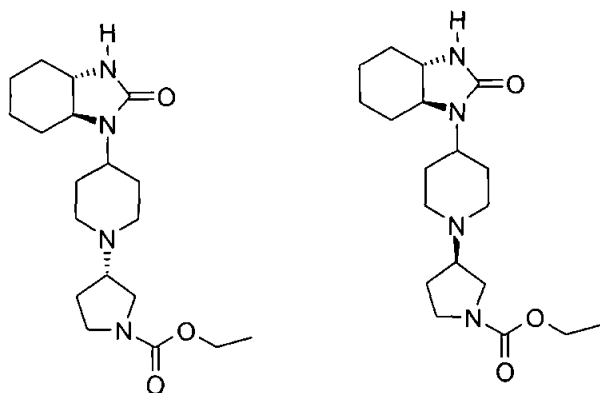
Isómero 2 (32 mg): HPLC Tiempo de retención = 6.99 min, K': 0.68 (Columna Chiralpak OD, 4.6 x 250mm, 40% Isopropanol/60% hexano). ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D): δ ppm 1.21 (t, J=7.03 Hz, 3 H), 1.26 – 1.46 (m, 4 H), 1.52 – 1.86 (m, 6 H), 1.93 (d, J=10.74 Hz, 1 H), 1.96 – 2.13 (m, 4 H), 2.25 (d, J=10.74 Hz, 1 H), 2.60 – 2.80 (m, 1 H), 2.80 – 2.91 (m, 1 H), 2.90 – 3.03 (m, 3 H), 3.06 (q, J=9.57 Hz, 1 H), 3.17 – 3.34 (m, 1 H), 3.49 (t, J=9.67 Hz, 1 H), 3.52 – 3.64 (m, 1 H), 3.63 – 3.81 (m, 1 H), 4.08 (q, J=7.03 Hz, 2 H), 4.66 – 4.91 (m, 1 H). MS (M+1): 365.3.

15

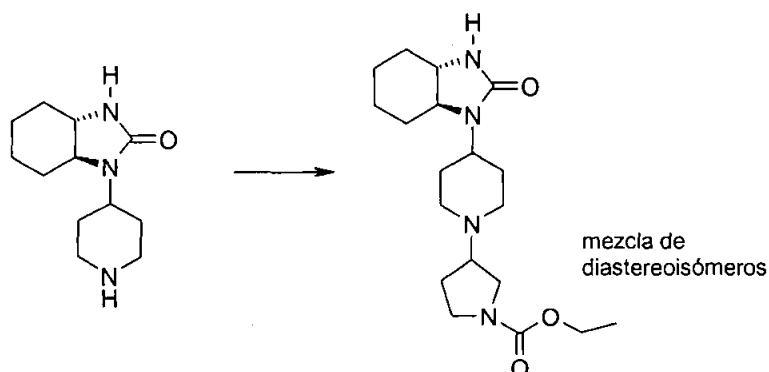
20

Ejemplo 16 y Ejemplo 17: Etil (3R)-[4-[(3aS,7aS)-2-oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-1-il]-1-piperidil]pirrolidina-1-carboxilato y etil (3S)-[4-[(3aS,7aS)-2-oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-1-il]-1-piperidil]pirrolidina-1-carboxilato

25

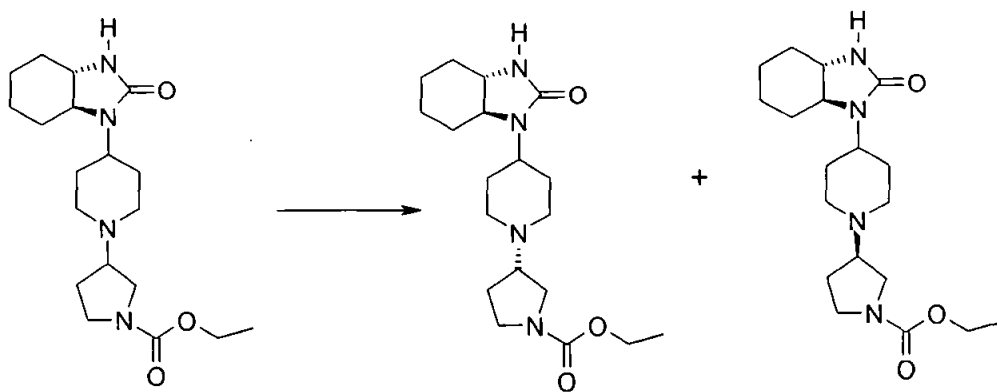


Paso A: La preparación de etil 3-[4-[(3aS,7aS)-2-oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-1-il]-1-piperidil]pirrolidina-1-carboxilato



- 5 Siguiendo el procedimiento similar al del Paso A del Ejemplo 14 y Ejemplo 15, etil 3-[4-[(3aS,7aS)-2-oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-1-il]-1-piperidil]pirrolidina-1-carboxilato fue preparado como una mezcla de dos diastereoisómeros.

- 10 Paso B: Separación de diastereoisómeros



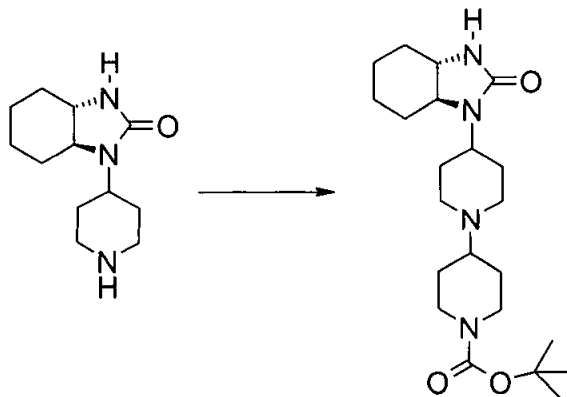
Los dos diastereoisómeros del Paso A fueron separados por HPLC quiral (Columna OD, 30% Isopropanol/70% hexano) para proporcionar los compuestos del título como enantiómeros puros (Isómero 1 e Isómero 2).

- 5 Isómero 1: HPLC Tiempo de retención = 9.05min, K': 2.34 (columna Chiralpak AD, 4.6 x 250mm, 30% Isopropanol/70% hexano). ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D): δ ppm 1.21 (t, J=7.13 Hz, 3 H), 1.26 – 1.48 (m, 4 H), 1.58 – 1.87 (m, 7 H), 1.93 (d, J=10.55 Hz, 1 H), 1.99 – 2.13 (m, 3 H), 2.25 (d, J=10.94 Hz, 1 H), 2.65 – 2.79 (m, 1 H), 2.79 – 2.89 (m, 1 H), 2.91 – 3.13 (m, 4 H), 3.16 – 3.34 (m, 1 H), 3.49 (t, J=10.45 Hz, 1 H), 3.53 – 3.64 (m, 1 H), 3.65 – 3.83 (m, 1 H), 4.08 (q, J=7.10 Hz, 2 H), 4.77 (s, 1 H). MS (M+1): 365.3

- Isómero 2: HPLC Tiempo de retención = 14.41 min, K': 1.18 (columna Chiralpak OD, 4.6 x 250mm, column 30% Isopropanol/70% Hexano). ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D): δ ppm 1.22 (t, J=7.13 Hz, 3 H), 1.25 – 1.47 (m, 4 H), 1.56 – 1.87 (m, 7 H), 1.93 (d, J=10.74 Hz, 1 H), 1.97 – 2.16 (m, 3 H), 2.26 (d, J=10.74 Hz, 1 H), 2.65 – 2.81 (m, 1 H), 2.82 – 2.91 (m, 1 H), 2.91 – 3.02 (m, 3 H), 3.07 (q, J=9.57 Hz, 1 H), 3.21 – 3.35 (m, 1 H), 3.39 – 3.64 (m, 1 H), 3.65 – 3.85 (m, 2 H), 4.09 (q, J=7.10 Hz, 2 H), 4.74 (s, 1 H). MS (M+1): 365.3

20

Ejemplo 18: Tert-butil 4-[4-[(3aS,7aS)-2-oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-1-il]-1-piperidil]piperidina-1-carboxilato



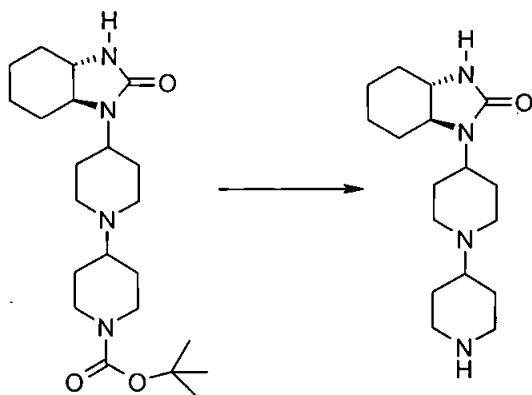
25

Sal de HCl de(3aS,7aS)-1-piperidin-4-iloctahidro-2H-bencimidazol-2-ona (2 g, 7.72 mmol) fue disuelta en MeOH (30 mL) y MP carbonato (12 g) fue añadido. La mezcla fue

agitada durante una hora a TA y luego filtrada y concentrada al vacío para proporcionar un sólido blanco. A una solución agitada de la anterior base libre y *tert*-butil 4-oxopiperidina-1-carboxilato (1.8 g, 9.04 mmol) en MeOH (40 mL) fue añadida una solución de cianoborohidruro de sodio (1 g, 14.49 mmol) y cloruro de zinc (0.73 g, 5.36 mmol) en MeOH (20 mL). La solución resultante fue agitada a temperatura ambiente durante la noche, luego concentrada al vacío. Una solución de NaOH 1 N fue añadida y la fase acuosa fue extraída varias veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas y luego concentradas al vacío. El residuo fue purificado usando cromatografía flash (gradiente lineal comenzando a partir de 1–12% metanol en diclorometano) para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco (2 g, 88%). ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D): δ ppm 1.21 – 1.49 (m, 4 H), 1.41 (s, 9 H), 1.57 – 1.67 (m, 1 H), 1.66 – 1.84 (m, 7 H), 1.93 (d, J=11.13 Hz, 1 H), 2.05 – 2.32 (m, 5 H), 2.29 – 2.43 (m, 1 H), 2.53 – 2.71 (m, 2 H), 2.76 – 3.05 (m, 4 H), 3.56 – 3.79 (m, 1 H), 3.90 – 4.24 (m, 2 H), 4.76 (s, 1 H). MS (M+1): 407.3

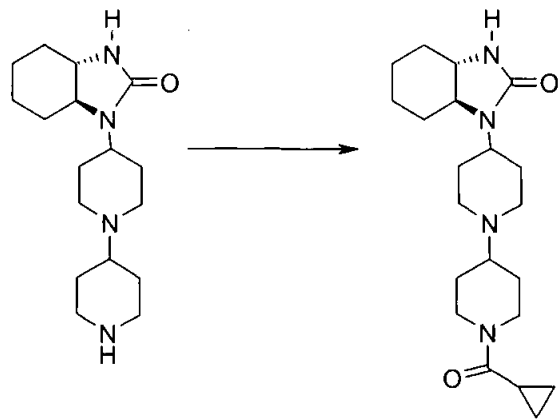
15

Ejemplo 19: (3aS,7aS)-1-[1-(4-piperidil)-4-piperidil]-3a,4,5,6,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-2-ona



tert-butil 4-(2-oxooctahidro-1H-bencimidazol-1-il)-1,4'-bipiperidina-1'-carboxilato (1.2 g, 2.95 mmol) fue disuelto en una mezcla de HCl 4M en dioxano (15 mL) y agua (5 mL). La mezcla fue agitada a TA durante 1 hora luego concentrada al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0.7 g). ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D) base libre: δ ppm 1.22 – 1.53 (m, 5 H), 1.49 – 1.69 (m, 1 H), 1.69 – 1.88 (m, 7 H), 1.94 (m, 1 H), 2.04 – 2.52 (m, 6 H), 2.60 (t, J=11.33 Hz, 2 H), 2.82 – 3.09 (m, 4 H), 3.17 (d, J=12.89 Hz, 2 H), 3.59 – 3.88 (m, 1 H), 4.47 – 4.68 (m, 1 H). MS (M+1): 307.3.

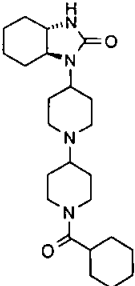
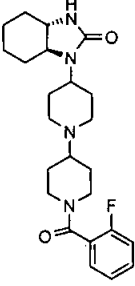
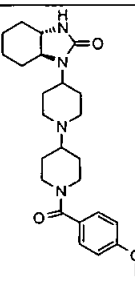
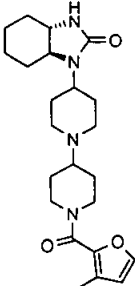
Ejemplo 20: (3aS,7aS)-1-[1-[1-(ciclopropanocarbonil)-4-piperidil]-4-piperidil]-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-2-ona

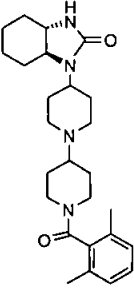
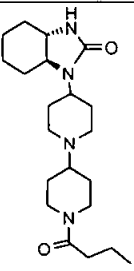
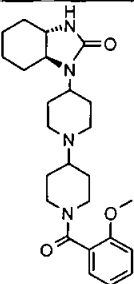


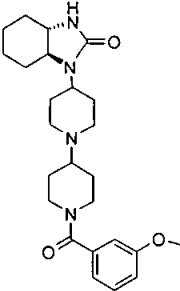
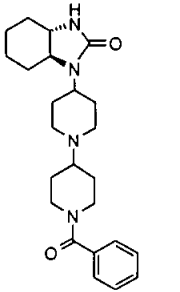
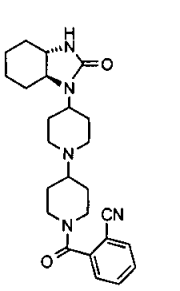
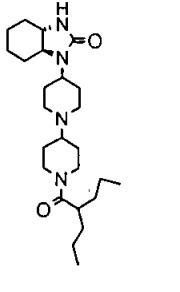
A una mezcla de (3aS,7aS)-1-(1,4'-bipiperidin-4-il)octahidro-2H-bencimidazol-2-ona.2 HCl (0.2 g, 0.53 mmol) en DMF (10 mL) fue añadido diisopropiletilamina (0.28 mL, 1.61 mmol) y ácido ciclopropanocarboxílico (0.06 mL, 0.75 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla fue luego sonicada para ayudar a disolver el material de partida. HATU (0.2 g, 0.53 mmol) fue luego añadido, y la reacción fue agitada a temperatura ambiente. El solvente fue eliminado a presión reducida. El residuo fue disuelto en diclorometano (80 mL) y la mezcla fue lavada con NaOH 1N (10 mL), salmuera (5 mL) y concentrada al vacío. El producto crudo fue purificado por LCMS prep. a pH alto para proporcionar el compuesto del título, el cual fue convertido a su sal de HCl (0.15 g, 69%).

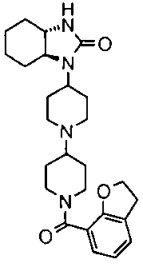
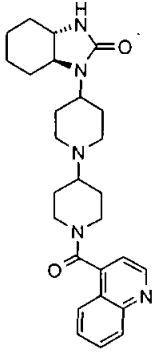
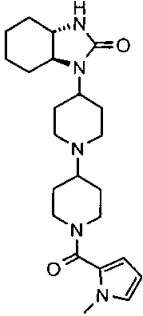
Ejemplo 21-47: Los Ejemplos 21-47 fueron preparados a través del método de acoplamiento HATU similar al Ejemplo 20 comenzando a partir de (3aS,7aS)-1-(1,4'-bipiperidin-4-il)octahidro-2H-bencimidazol-2-ona (ya sea en forma de base libre o forma de sal) y el ácido carboxílico correspondiente

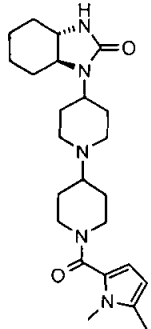
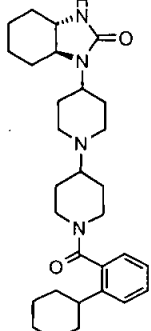
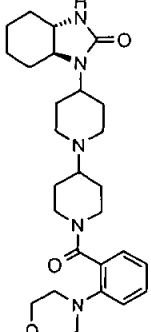
Estructura (Ejemplo)	Nombre	Datos
 (21)	(3aS,7aS)-1-[1-[1-(2-metilbenzoi)-4-piperidil]-4-piperidil]-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-2-ona	^1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D): δ ppm 1.19 – 1.51 (m, 6 H), 1.53 – 1.80 (m, 7 H), 1.79 – 1.94 (m, 2 H), 2.06 – 2.31 (m, 3 H), 2.19 (s, 3 H), 2.32 – 2.53 (m, 1 H), 2.68 (t, J=12.30 Hz, 1 H), 2.77 – 3.00 (m, 5 H), 3.42 (d, J=13.87 Hz, 1 H), 3.55 – 3.75 (m, 1 H), 4.76 (d, J=12.11 Hz, 1 H), 5.11 (s, 1 H), 6.98 – 7.24 (m,

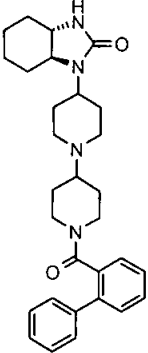
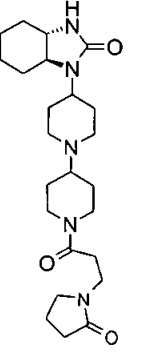
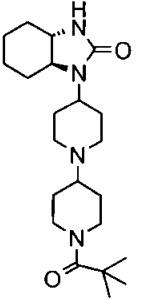
		4 H). MS (M+1): 425.3
 (22)	(3aS,7aS)-1-[1-[1-(ciclohexanocarbonil)-4-piperidil]-4-piperidil]-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-2-ona	¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D): δ ppm 1.16 – 1.56 (m, 11 H), 1.59 – 1.99 (m, 14 H), 2.12 – 2.33 (m, 3 H), 2.38 – 2.53 (m, 3 H), 2.83 – 3.05 (m, 5 H), 3.65 – 3.79 (m, 1 H), 3.94 (d, J=15.43 Hz, 1 H), 4.58 (s, 1 H), 4.65 (d, J=13.48 Hz, 1 H). MS (M+1): 417.3.
 (23)	(3aS,7aS)-1-[1-[1-(2-fluorobenzoil)-4-piperidil]-4-piperidil]-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-2-ona	¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D): δ ppm 1.18 – 1.45 (m, 5 H), 1.45 – 1.58 (m, 1 H), 1.59 – 1.83 (m, 7 H), 1.85 – 1.97 (m, 2 H), 2.14 – 2.32 (m, 3 H), 2.48 (t, J=11.03 Hz, 1 H), 2.73 (t, J=12.21, 1 H), 2.82 – 3.10 (m, 5 H), 3.56 (d, J=13.48 Hz, 1 H), 3.64 – 3.78 (m, 1 H), 4.64 – 4.87 (m, 2 H), 6.93 – 7.10 (m, 1 H), 7.11 – 7.21 (m, 1 H), 7.27 – 7.43 (m, 2 H). MS (M+1): 429.3
 (24)	(3aS,7aS)-1-[1-[1-(4-metoxibenzoil)-4-piperidil]-4-piperidil]-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-2-ona	¹H NMR (400 MHz, METANOL-D4): δ ppm 1.24 – 1.57 (m, 5 H), 1.57 – 2.04 (m, 11 H), 2.19 – 2.42 (m, 3 H), 2.65 (t, J=11.52 Hz, 1 H), 2.80 – 3.18 (m, 7 H), 3.55 – 3.71 (m, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 4.53 – 4.72 (m, 1 H), 6.98 (d, J=7.42 Hz, 2 H), 7.37 (d, J=7.42 Hz, 2 H). MS (M+1): 441.3.
 (25)	(3aS,7aS)-1-[1-[1-(3-metilfuran-2-carbonil)-4-piperidil]-4-piperidil]-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-2-ona	¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D): δ ppm 1.17 – 1.56 (m, 5 H), 1.56 – 1.88 (m, 9 H), 1.92 (d, J=10.55 Hz, 1 H), 2.19 (s, 3 H), 2.19 – 2.34 (m, 3 H), 2.41 – 2.56 (m, 1 H), 2.60 – 3.02 (m, 7 H), 3.60 – 3.77 (m, 1 H), 4.15 – 4.63 (m, 1 H), 4.89 (s, 1 H), 6.26 (s, 1 H), 7.24 – 7.35 (m, 1 H). MS (M+1): 415.3

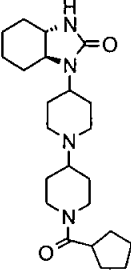
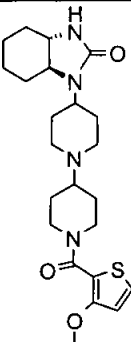
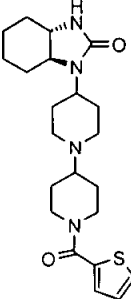
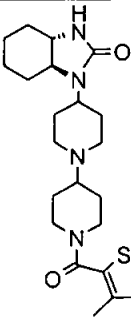
 (26)	(3aS,7aS)-1-[1-[1-(2,6-dimethylbenzoyl)-4-piperidyl]-4-piperidyl]-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-3H-benzimidazol-2-one	¹H NMR (400 MHz, METANOL-D₄)-Sal de HCl: δ ppm 1.27 – 1.57 (m, 6 H), 1.56 – 1.67 (m, 1 H), 1.67 – 1.75 (m, 1 H), 1.74 – 2.02 (m, 6 H), 2.06 (d, J=12.50 Hz, 1 H), 2.17 (s, 3 H), 2.21 – 2.36 (m, 3 H), 2.28 (s, 3 H), 2.55 – 2.66 (m, 1 H), 2.77 – 2.90 (m, 1 H), 2.88 – 3.14 (m, 5 H), 3.36 – 3.46 (m, 1 H), 3.54 – 3.71 (m, 1 H), 4.81 (d, J=15.23 Hz, 1 H), 6.96 – 7.14 (m, 2 H), 7.13 – 7.24 (m, 1 H). MS (M+1): 439.1.
 (27)	(3aS,7aS)-1-[1-(1-butanoil)-4-piperidyl]-4-piperidyl]-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-3H-benzimidazol-2-one	¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D): δ ppm 0.94 (t, J=7.32 Hz, 3 H), 1.24 – 1.49 (m, 6 H), 1.52 – 1.68 (m, 3 H), 1.68 – 1.86 (m, 7 H), 1.94 (d, J=10.94 Hz, 1 H), 2.14 – 2.35 (m, 5 H), 2.39 – 2.56 (m, 2 H), 2.82 – 3.05 (m, 5 H), 3.62 – 3.78 (m, 1 H), 3.88 (d, J=13.28 Hz, 1 H), 4.61 (m, 2 H). MS (M+1): 377.3.
 (28)	(3aS,7aS)-1-[1-[1-(2-metoxibenzoil)-4-piperidyl]-4-piperidyl]-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-3H-benzimidazol-2-one	¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D): δ ppm 1.17 – 1.57 (m, 5 H), 1.56 – 2.02 (m, 9 H), 2.11 – 2.34 (m, 3 H), 2.41 – 2.53 (m, 1 H), 2.59 – 2.78 (m, 1 H), 2.77 – 3.07 (m, 5 H), 3.32 – 3.44 (m, 1 H), 3.49 (d, J=13.48 Hz, 1 H), 3.59 – 3.75 (m, 1 H), 3.78 (d, J=7.62 Hz, 3 H), 4.69 – 4.88 (m, 2 H), 6.87 (d, J=8.40 Hz, 1 H), 6.91 – 6.98 (m, 1 H), 7.17 (d, J=16.70 Hz, 1 H), 7.26 – 7.36 (m, 1 H). MS (M+1): 441.1.

 (29)	(3aS,7aS)-1-[1-[1-(3-metoxibenzoil)-4-piperidil]-4-piperidil]-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-2-ona	¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D): δ ppm 1.26 – 1.58 (m, 5 H), 1.58 – 2.01 (m, 9 H), 2.11 – 2.35 (m, 3 H), 2.42 – 2.56 (m, 1 H), 2.63 – 2.83 (m, 1 H), 2.86 – 3.09 (m, 5 H), 3.63 – 3.95 (m, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 4.47 – 4.64 (m, 1 H), 4.66 – 4.83 (m, 1 H), 6.83 – 7.00 (m, 3 H), 7.18 – 7.34 (m, 1 H). MS (M+1): 441.3.
 (30)	(3aS,7aS)-1-[1-(1-benzoil-4-piperidil)-4-piperidil]-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-2-ona	Sal de HCl-¹H NMR (400 MHz, METANOL-D4): δ ppm 1.28 – 1.57 (m, 5 H), 1.62 – 1.89 (m, 4 H), 1.89 – 2.13 (m, 4 H), 2.13 – 2.34 (m, 3 H), 2.35 – 2.53 (m, 1 H), 2.84 – 3.09 (m, 3 H), 3.09 – 3.25 (m, 3 H), 3.47 – 3.70 (m, 4 H), 3.69 – 3.83 (m, 1 H), 3.84 – 3.99 (m, 1 H), 7.27 – 7.58 (m, 5 H). MS (M+1): 411.2.
 (31)	2-[4-[4-[(3aS,7aS)-2-oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-1-il]-1-piperidil]piperidina-1-carbonil]benzonitrilo	Sal de HCl-¹H NMR (400 MHz, METANOL-D4): δ ppm 1.30 – 1.54 (m, 5 H), 1.71 – 2.04 (m, 7 H), 2.05 – 2.47 (m, 5 H), 2.78 – 3.21 (m, 6 H), 3.40 – 3.68 (m, 4 H), 3.67 – 3.85 (m, 1 H), 7.43 – 7.98 (m, 4 H). MS (M+1): 436.3
 (32)	(3aS,7aS)-1-[1-[1-(2-propilpentanoil)-4-piperidil]-4-piperidil]-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-2-ona	¹H NMR (400 MHz, METANOL-D4): δ ppm 0.80 – 1.00 (m, 6 H), 1.11 – 1.35 (m, 4 H), 1.32 – 1.48 (m, 6 H), 1.48 – 1.67 (m, 5 H), 1.75 – 1.89 (m, 2 H), 1.89 – 2.08 (m, 3 H), 2.13 – 2.33 (m, 4 H), 2.33 – 2.52 (m, 1 H), 2.64 (t, J=12.30 Hz, 1 H), 2.78 – 2.93 (m, 1 H), 2.91 – 3.06 (m, 2 H), 3.07 – 3.24 (m, 3 H), 3.40 – 3.54 (m, 1 H), 3.56 – 3.71 (m, 2 H), 3.70 – 3.85 (m, 1 H), 4.36 (d, J=13.67 Hz, 1 H), 4.79 (d, J=14.06 Hz, 1 H). MS (M+1): 433.5.

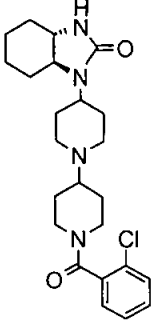
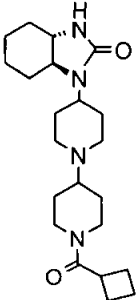
 (33)	(3aS,7aS)-1-[1-[1-(2,3-dihydrobenzofuran-7-carbonil)-4-piperidil]-4-piperidil]-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-2-ona	1H NMR (400 MHz, METANOL-D4): δ ppm 1.31 – 1.51 (m, 5 H), 1.65 – 2.30 (m, 11 H), 2.34 – 2.48 (m, 1 H), 2.75 – 2.90 (m, 1 H), 2.96 – 3.06 (m, 2 H), 3.06 – 3.20 (m, 2 H), 3.25 (t, J=8.79 Hz, 2 H), 3.40 – 3.54 (m, 1 H), 3.55 – 3.69 (m, 3 H), 3.68 – 3.87 (m, 2 H), 4.62 (t, J=9.37 Hz, 2 H), 4.82 (d, J=12.89 Hz, 1 H), 6.92 (t, J=7.62 Hz, 1 H), 7.12 (d, J=7.03 Hz, 1 H), 7.33 (d, J=7.42 Hz, 1 H). MS (M+1): 453.3.
 (34)	(3aS,7aS)-1-[1-[1-(quinolina-4-carbonil)-4-piperidil]-4-piperidil]-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-2-ona	1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D): δ ppm 1.15 – 1.52 (m, 6 H), 1.55 – 1.87 (m, 10 H), 1.89 – 2.11 (m, 2 H), 2.40 – 2.62 (m, 1 H), 2.77 – 3.11 (m, 6 H), 3.38 (d, J=13.28 Hz, 1 H), 3.73 (s, 1 H), 4.47 (s, 1 H), 4.93 (t, J=11.72 Hz, 1 H), 7.27 – 7.36 (m, 1 H), 7.59 (q, J=7.81 Hz, 1 H), 7.71 – 7.90 (m, 2 H), 8.15 (d, J=7.81 Hz, 1 H), 8.95 (s, 1 H). MS (M+1): 462.3.
 (35)	(3aS,7aS)-1-[1-[1-(1-metilpirrol-2-carbonil)-4-piperidil]-4-piperidil]-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-2-ona	1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D): δ ppm 1.25 – 1.55 (m, 5 H), 1.57 – 1.72 (m, 3 H), 1.72 – 2.00 (m, 7 H), 2.12 – 2.36 (m, 3 H), 2.53 (t, J=11.33 Hz, 1 H), 2.79 – 3.10 (m, 6 H), 3.69 – 3.83 (m, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 4.43 (s, 1 H), 4.56 (d, J=12.50 Hz, 2 H), 6.04 – 6.10 (m, 1 H), 6.28 – 6.36 (m, 1 H), 6.68 (s, 1 H). MS (M+1): 414.2.

 (36)	(3aS,7aS)-1-[1-[1-(1,5-dimetilpirrol-2-carbonil)-4-piperidil]-4-piperidil]-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-2-ona	¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D): δ ppm 1.11 – 1.57 (m, 6 H), 1.62 – 2.01 (m, 10 H), 2.23 (s, 3 H), 2.31 (d, J=10.16 Hz, 2 H), 2.52 (s, 1 H), 2.74 – 3.16 (m, 6 H), 3.63 (s, 3 H), 3.78 (s, 1 H), 4.48 (s, 1 H), 4.58 (d, J=12.89 Hz, 2 H), 5.85 (d, J=3.52 Hz, 1 H), 6.23 (d, J=3.52 Hz, 1 H). MS (M+1): 428.3.
 (37)	(3aS,7aS)-1-[1-[1-(2-ciclohexilbenzoil)-4-piperidil]-4-piperidil]-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-2-ona	¹H NMR (400 MHz, METANOL-D4): δ ppm 1.18 – 1.46 (m, 10 H), 1.46 – 1.67 (m, 3 H), 1.67 – 2.08 (m, 12 H), 2.20 – 2.46 (m, 3 H), 2.53 (t, J=10.55 Hz, 1 H), 2.59 – 2.75 (m, 1 H), 2.82 (t, J=13.28 Hz, 1 H), 2.89 – 3.16 (m, 5 H), 3.48 (t, J=12.50 Hz, 1 H), 3.62 (t, J=12.11 Hz, 1 H), 4.77 (t, J=13.67 Hz, 1 H), 7.06 (d, J=7.03 Hz, 1 H), 7.11 – 7.18 (m, 1 H), 7.17 – 7.27 (m, J=7.42, 7.42 Hz, 1 H), 7.31 – 7.41 (m, 1 H). MS (M+1): 493.3.
 (38)	(3aS,7aS)-1-[1-[1-(2-morfolin-4-ilbenzoil)-4-piperidil]-4-piperidil]-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-2-ona	¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D): δ ppm 1.14 – 1.61 (m, 4 H), 1.61 – 1.89 (m, 8 H), 1.89 – 2.03 (m, 2 H), 2.18 – 2.41 (m, 3 H), 2.44 – 2.64 (m, 1 H), 2.66 – 2.87 (m, 4 H), 2.88 – 3.14 (m, 4 H), 3.16 – 3.26 (m, 1H), 3.28 – 3.38 (m, 1 H), 3.38 – 3.50 (m, 1 H), 3.67 – 3.92 (m, 5 H), 4.47 (s, 1 H), 4.85 (t, J=11.72 Hz, 1 H), 6.95 – 7.12 (m, 2 H), 7.16 – 7.20 (7.26 – 7.30) (m, 1 H), 7.35 (t, J=7.81 Hz, 1 H). MS (M+1): 496.3.

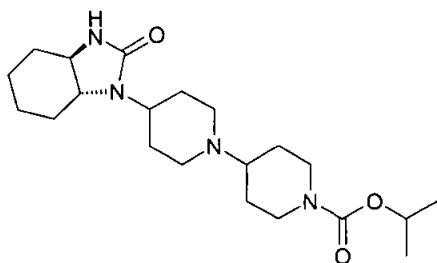
 (39)	(3aS,7aS)-1-[1-[1-(2-fenilbenzoi)-4-piperidil]-4-piperidil]-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-2-ona	¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D): δ ppm 0.82 – 0.99 (m, 1 H), 1.01 – 1.19 (m, 1 H), 1.21 – 1.46 (m, 4 H), 1.48 – 1.84 (m, 7 H), 1.84 – 1.96 (m, 1 H), 1.98 – 2.13 (m, 2 H), 2.16 – 2.34 (m, 3 H), 2.34 – 2.54 (m, 2 H), 2.60 (t, J=11.91 Hz, 1 H), 2.72 – 2.87 (m, 1 H), 2.87 – 3.03 (m, 2 H), 3.12 – 3.29 (m, 1 H), 3.54 – 3.74 (m, 1 H), 4.66 – 4.82 (m, 2 H), 7.19 – 7.46 (m, 8 H), 7.52 (d, J=7.81 Hz, 1 H). MS (M+1): 487.3.
 (40)	(3aS,7aS)-1-[1-[1-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propanoil]-4-piperidil]-4-piperidil]-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-2-ona	Sal de HCl-¹H NMR (400 MHz, METANOL-D₄): δ ppm 1.32 – 1.52 (m, 5 H), 1.54 – 1.73 (m, 1 H), 1.73 – 2.03 (m, 6 H), 2.04 – 2.14 (m, 2 H), 2.14 – 2.27 (m, 2 H), 2.28 – 2.56 (m, 5 H), 2.57 – 2.84 (m, 3 H), 2.94 – 3.09 (m, 2 H), 3.10 – 3.25 (m, 3 H), 3.46 – 3.75 (m, 7 H), 3.77 – 3.93 (m, 1 H), 4.14 (d, J=13.67 Hz, 1 H), 4.67 (d, J=13.28 Hz, 1 H). MS (M+1): 446.3.
 (41)	(3aS,7aS)-1-[1-[1-(2,2-dimetilpropanoil)-4-piperidil]-4-piperidil]-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-2-ona	¹H NMR (400 MHz, METANOL-D₄): δ ppm 1.19 – 1.30 (m, 1 H), 1.28 (s, 9 H), 1.33 – 1.50 (m, 4 H), 1.52 – 1.73 (m, 2 H), 1.75 – 1.90 (m, 2 H), 1.88 – 2.10 (m, 3 H), 2.13 – 2.34 (m, 4 H), 2.35 – 2.52 (m, 1 H), 2.82 – 2.95 (m, 2 H), 2.96 – 3.07 (m, 2 H), 3.06 – 3.22 (m, 2 H), 3.39 – 3.54 (m, 1 H), 3.55 – 3.70 (m, 2 H), 3.69 – 3.86 (m, 1 H), 4.60 (d, J=11.72 Hz, 2 H). MS (M+1): 391.2.

 (42)	(3aS,7aS)-1-[1-[1-(ciclopentanocarbonil)-4-piperidil]-4-piperidil]-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-2-ona	¹H NMR (400 MHz, METANOL-D₄) Sal de HCl: δ ppm 1.28 – 1.47 (m, 5 H), 1.51 – 2.04 (m, 13 H), 2.08 – 2.34 (m, 4 H), 2.34 – 2.51 (m, 1 H), 2.63 (t, J=12.89 Hz, 1 H), 2.94 – 3.22 (m, 7 H), 3.40 – 3.53 (m, 1 H), 3.56 – 3.67 (m, 2 H), 3.68 – 3.83 (m, 1 H), 4.28 (d, J=14.06 Hz, 1 H), 4.72 (d, J=15.62 Hz, 1 H). MS (M+1): 403.3
 (43)	(3aS,7aS)-1-[1-[1-(3-metoxitiofeno-2-carbonil)-4-piperidil]-4-piperidil]-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-2-ona	¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D): δ ppm 1.27 – 1.57 (m, 6 H), 1.61 – 1.71 (m, 1 H), 1.69 – 1.89 (m, 8 H), 1.94 (d, J=10.55 Hz, 1 H), 2.17 – 2.35 (m, 3 H), 2.42 – 2.56 (m, 1 H), 2.77 – 3.09 (m, 6 H), 3.61 – 3.81 (m, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 4.13 – 4.43 (m, 1 H), 4.55 (s, 1 H), 6.75 (d, J=5.27 Hz, 1 H), 7.30 (d, J=5.47 Hz, 1 H). MS (M+1): 447.3
 (44)	(3aS,7aS)-1-[1-[1-(tiofeno-2-carbonil)-4-piperidil]-4-piperidil]-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-2-ona	¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D): δ ppm 1.25 – 1.60 (m, 6 H), 1.60 – 2.05 (m, 9 H), 2.11 – 2.33 (m, 3 H), 2.48–2.60 (m, 1 H), 2.88 – 3.10 (m, 6 H), 3.64 – 3.80 (m, 1 H), 4.25 – 4.62 (m, 2 H), 4.52 (s, 1 H), 7.02 (d, J=4.98 Hz, 1 H), 7.13 – 7.32 (m, 1 H), 7.41 (d, J=5.08 Hz, 1 H). MS (M+1): 417.3
 (45)	(3aS,7aS)-1-[1-[1-(3-metiltiofeno-2-carbonil)-4-piperidil]-4-piperidil]-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-2-ona	¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D): δ ppm 1.19 – 1.52 (m, 5 H), 1.57 – 1.66 (m, 1 H), 1.66 – 1.87 (m, 7 H), 1.84 – 2.02 (m, 1 H), 2.12 – 2.32 (m, 3 H), 2.21 (s, 3 H), 2.46 (t, J=11.13 Hz, 1 H), 2.74 – 3.04 (m, 6 H), 3.40 (s, 1 H), 3.62 – 3.78 (m, 1 H), 4.00 – 4.51 (m, 2 H), 4.74 – 4.91 (m, 1 H), 6.78 (d, J=5.08 Hz, 1 H), 7.22 (d, J=4.69 Hz, 1 H). MS (M+1): 431.3

85

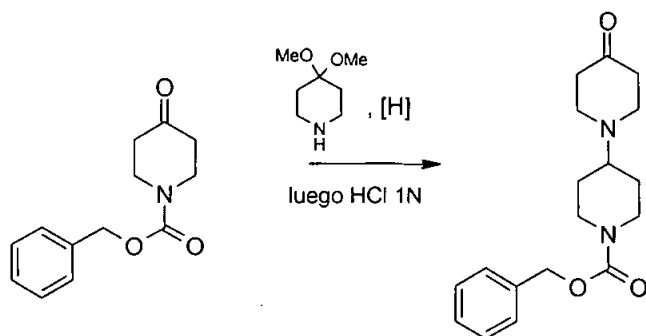
 (46)	(3aS,7aS)-1-[1-[1-(2-clorobenzoil)-4-piperidil]-4-piperidil]-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-2-ona	¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D): δ ppm 1.24 – 1.49 (m, 4 H), 1.51 – 1.87 (m, 7 H), 1.88 – 2.01 (m, 2 H), 2.18 – 2.36 (m, 3 H), 2.44 – 2.60 (m, 1 H), 2.70 – 2.86 (m, 1 H), 2.88 – 3.03 (m, 5 H), 3.03 – 3.16 (m, 1 H), 3.44 (s, 1 H), 3.41 – 3.55 (m, 1 H), 3.66 – 3.83 (m, 1 H), 4.82 (t, J=15.04 Hz, 1 H), 5.04 (s, 1 H), 7.19 – 7.36 (m, 3 H), 7.37 – 7.46 (m, 1 H). MS (M+1): 445.3, 446.3
 (47)	(3aS,7aS)-1-[1-[1-(ciclobutanocarbonil)-4-piperidil]-4-piperidil]-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-2-ona	Sal de HCl-¹H NMR (400 MHz, METANOL-D4) δ ppm 1.30 – 1.50 (m, 5 H), 1.53 – 1.71 (m, 2 H), 1.74 – 2.08 (m, 6 H), 2.11 – 2.37 (m, 6 H), 2.36 – 2.51 (m, 1 H), 2.65 (t, J=12.70 Hz, 1 H), 2.93 – 3.20 (m, 6 H), 3.36 – 3.53 (m, 2 H), 3.53 – 3.70 (m, 3 H), 3.70 – 3.89 (m, 1 H), 3.97 (d, J=14.45 Hz, 1 H), 4.67 (d, J=12.89 Hz, 1 H). MS (M+1): 389.2

Ejemplo 48: Isopropil 4-[(3aR,7aR)-2-oxooctahidro-1H-bencimidazol-1-il]-1,4'-bipiperidina-1'-carboxilato

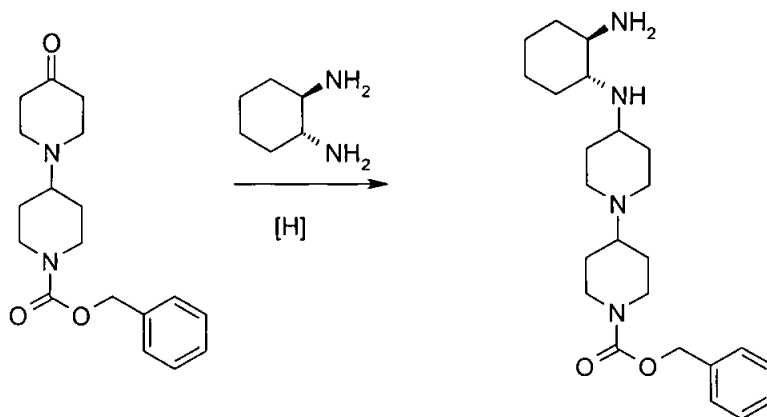


5

Paso A: La preparación de bencil 4-oxo-1,4'-bipiperidina-1'-carboxilato



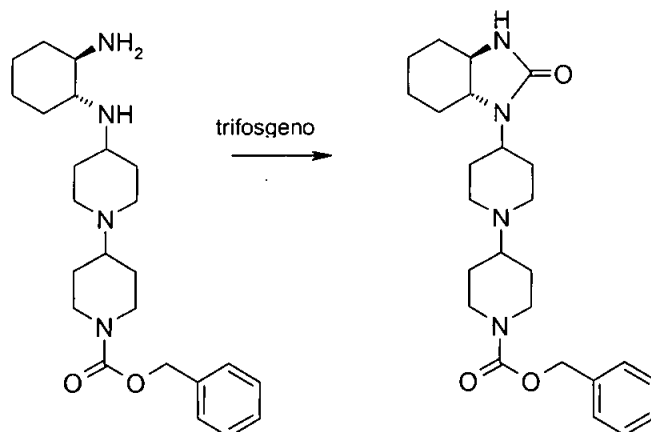
- Bencil 4-oxopiperidina-1-carboxilato (29.5 g, 126 mmol), 4,4-dimetoxipiperidina hidrocloreuro (20 g, 110 mmol), y trietilamina (16.9 mL, 1121 mmol) fueron agitados en 1,2-dicloroetano (600 ml). Triacetoxiborohidruro de sodio (30.4, 143 mmol) fue añadido a
- 5 0°C (durante 30 minutos) seguido por ácido acético (8.2 mL, 143 mmol) y la solución fue agitada a temperatura ambiente durante 24h. NaOH 1N (100 mL) fue añadido a la mezcla y la solución fue extraída con diclorometano (3 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron secados con sulfato de sodio anhidro, filtrados y concentrados a presión reducida. El residuo fue disuelto en acetona (300 mL) y HCl (50
- 10 mL, 5N a 6N en 2-propanol) fue añadido y fue calentado a reflujo durante la noche. La mezcla fue concentrada al vacío, diluida con diclorometano (100mL) y extraído con HCl 1N (4 x 100ml). Los extractos acuosos fueron combinados y basificados con granulados de NaOH. La solución fue luego extraída con diclorometano (3 x 100 mL), los extractos orgánicos combinados fueron secados con sulfato de sodio anhidro, filtrados y
- 15 concentrados al vacío para proporcionar el compuesto del título (23 g, 66%) ¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 7.30 (5H, m), 5.10 (2H, s) 4.21 (2H, d, J = 13.5 Hz) 2.87 (4H, t, J = 6.2 Hz), 2.77-2.70 (1H, m) 2.62-2.58 (2H, m), 2.40 (2H, t, J = 6.2 Hz) 1.86 (2H, d, J = 12.0 Hz), 1.75 (2H, t, J = 5.6 Hz) 1.42 (2H, m).
- 20 Paso B: La preparación de bencil éster del ácido 4-((R,R)-2-amino-ciclohexilamino)-[1, 4']bipiperidinil-1' carboxílico



El (1*R*,2*R*)-1,2-diaminociclohexano (7.2 g, 63.2 mmol), ácido acético (2.71 ml, 47.4 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (8.71 g, 41.1 mmol) fueron agitados en una mezcla de
 5 1,2-dicloroetano (125 mL). Solución de *N*-CBZ-piperidinilpiperidona (10.0 g, 31.6 mmol) en diclorometano (125 mL) fue añadida a 0°C (durante 3 horas) y la solución fue agitada a temperatura ambiente durante 3 días. Una solución de NaOH 1N (100 mL) fue añadida a la mezcla y fue extraída con diclorometano (3 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron secados con sulfato de sodio anhidro, filtrados y concentrados a
 10 presión reducida para dar el producto del título (14.22 g), el cual fue usado para el próximo paso sin purificación.

Paso C: La preparación de bencil éster del ácido 4-((3*aR*,7*aR*-2-oxo-octahidro-benzimidazol-1-il)-[1,4']-bipiperidinil-1'-carboxílico

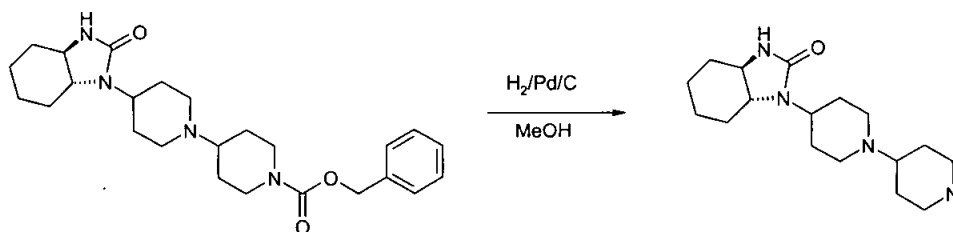
15



Una solución de trifosgeno (4.7 g, 15.8 mmol) y trietilamina (8.8 mL, 63.2 mmol) en diclorometano anhidro (300 mL) fue añadida con una solución de *N*-CBZ-4-((3*aR*,7*aR*)-(2-oxo-octahidro-benzimidazol-1-il)-piperidina (5.80 g, 19.8 mmol) en diclorometano (100
 20

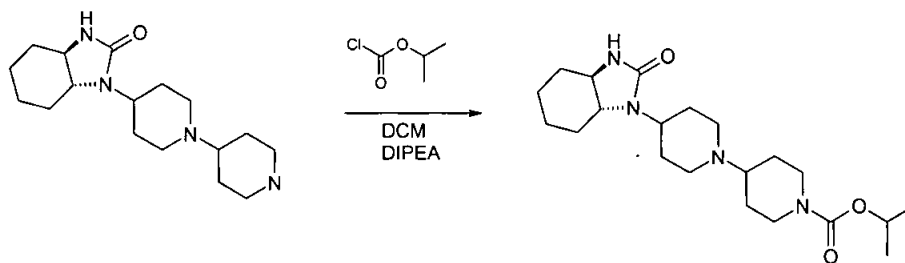
- mL) en forma de gotas y fue agitada a temperatura ambiente durante 24 h. Bicarbonato de sodio acuoso 5% (100 mL) fue añadido a la mezcla, las capas fueron separadas y la capa acuosa fue extraída con diclorometano (3 x 100 mL). Las porciones orgánicas combinadas fueron lavadas con bicarbonato de sodio acuoso 5% (100 mL), secadas con sulfato de sodio anhidro, filtradas, y concentradas al vacío. El residuo fue purificado por cromatografía flash usando 0-40% metanol en AcOEt y fue purificado adicionalmente por recristalización en acetonitrilo para proporcionar el compuesto del título (2.05 g, 14% en 2 pasos), ¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 7.3 (5H, m), 5.1 (2H, s) 4.77 (1H, m) 4.21 (2H, m) 3.72 (1H, m) 2.96 (4H, m), 2.74 (2H, t, *J* = 11.4 Hz) 2.41 (1H, t, *J* = 11.2 Hz) 2.17-2.29 (3H, m), 1.92-1.98 (1H, m) 1.62-1.77 (8H, m), 1.30-1.41 (6H, m). ¹³C-NMR (75 MHz, CD₃OD): δ 163.9, 155.4, 137.1, 128.7, 128.2, 128.1, 67.3, 62.3, 62.1, 58.9, 51.3, 49.4, 49.1, 43.9, 32.4, 30.7, 29.8, 29.0, 28.4, 28.2, 24.4, 24.0

- Paso D: La preparación de (3*aR*,7*aR*)-1-(1,4'-bipiperidin-4-il)octahidro-2*H*-bencimidazol-2-ona



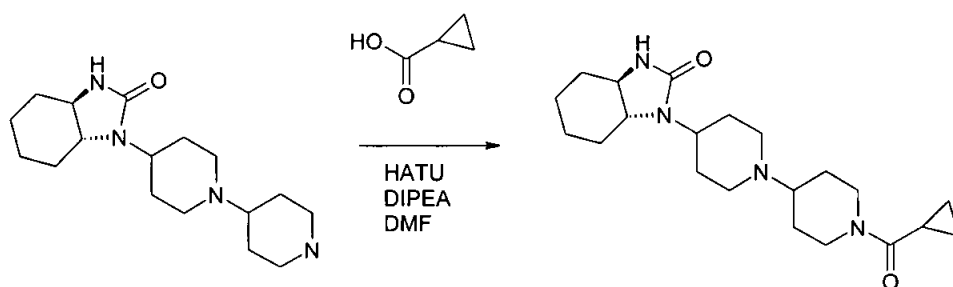
- A una solución de bencil 4-[(3*aR*,7*aR*)-2-oxooctahidro-1*H*-bencimidazol-1-il]-1,4'-bipiperidina-1'-carboxilato- (880 mg, 2.0 mmol) en metanol (25 ml) fue añadido 10% Pd/C (0.1 g), la mezcla fue hidrogenada a 40 psi durante 12 h. La filtración del catalizador y la concentración de los solventes proporcionó el producto crudo (600 mg, 98%), el cual fue usado para el próximo paso sin purificación adicional. MS (*M*+1): 307.31

- Paso E: La preparación de isopropil 4-[(3*aR*,7*aR*)-2-oxooctahidro-1*H*-bencimidazol-1-il]-1,4'-bipiperidina-1'-carboxilato



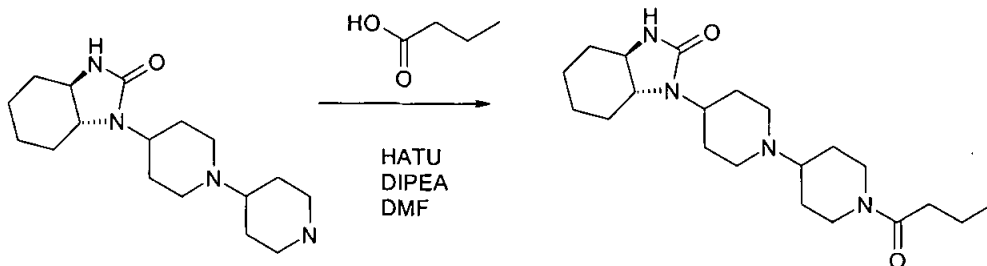
El producto crudo del paso A ((3a*R*,7a*R*)-1-(1,4'-bipiperidin-4-il)octahidro-2*H*-bencimidazol-2-ona, 0.25 mmol) fue disuelto en diclorometano seco (5 mL), y enfriado hasta -20°C. Una solución de 0.1 N isopropil cloroformato en diclorometano (2.2 mL, 0.9 eq.) fue añadida en forma de gotas y la mezcla de reacción fue agitada a -20°C durante 10 min. NaHCO₃ saturado (5 ml) fue añadido seguido por diclorometano (20 mL), las fases fueron separadas y la fase acuosa fue extraída con diclorometano (2x10ml). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas sobre Na₂SO₄, filtradas, y concentradas al vacío. El crudo producido fue purificado con LCMS prep. a pH alto para dar el compuesto del título (42 mg, 43%). ¹H NMR (400 MHz, METANOL-D₄): δ ppm 1.21 (d, J=6.25 Hz, 6 H), 1.30 – 1.49 (m, 6 H), 1.53 – 1.73 (m, 2 H), 1.74 – 2.04 (m, 7 H), 2.17 – 2.37 (m, 3 H), 2.43 – 2.57 (m, 1 H), 2.64 – 2.85 (m, 2 H), 2.87 – 3.11 (m, 4 H), 3.50 – 3.73 (m, 1 H), 4.10 – 4.21 (m, 2 H), 4.74 – 4.84 (m, 1 H). MS (M+1): 393.2

Ejemplo 49: (3a*R*,7a*R*)-1-[1'-(ciclopropilcarbonil)-1,4'-bipiperidin-4-il]octahidro-2*H*-bencimidazol-2-ona



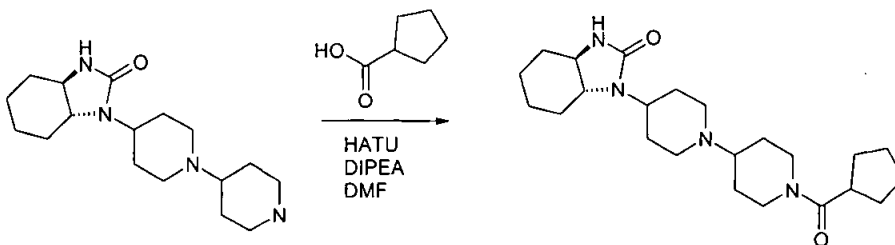
A la solución de (3a*R*,7a*R*)-1-(1,4'-bipiperidin-4-il)octahidro-2*H*-bencimidazol-2-ona, 0.25 mmol) en DMF seco (3 mL) fue añadido ácido ciclopropanocarboxílico (26 mg, 0.3 mmol) seguido por HATU (114 mg, 0.3 mmol) y diisopropiletilamina (0.10 mL, 0.5 mmol) y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción fue apagada con agua (5 mL) y el solvente fue eliminado al vacío. Diclorometano (15 mL) fue añadido y lavado con NaHCO₃ saturado (10 mL) y salmuera (10 mL) y secado sobre Na₂SO₄. El producto crudo fue purificado con LCMS prep. a pH alto para proporcionar el compuesto del título (48 mg, 51%) como un polvo blanco. ¹H NMR (400 MHz, METANOL-D₄): δ ppm 0.61 – 0.81 (m, 4 H), 1.16 – 1.43 (m, 6 H), 1.50 – 1.67 (m, 2 H), 1.68 – 1.98 (m, 8 H), 2.13 – 2.29 (m, 3 H), 2.44 – 2.62 (m, 2 H), 2.80 – 3.10 (m, 5 H), 3.48 – 3.66 (m, 1 H), 4.31 (d, J=13.28 Hz, 1 H), 4.47 (d, J=13.28 Hz, 1 H). MS (M+1): 375.2

Ejemplo 50: (3aR,7aR)-1-[1'-(propilcarbonyl)-1,4'-bipiperidin-4-il]octahidro-2H-bencimidazol-2-ona



- 5 A la solución de (3aR,7aR)-1-(1,4'-bipiperidin-4-il)octahidro-2H-bencimidazol-2-ona, 0.25 mmol) en DMF seco (3 mL) fue añadido ácido butírico (26 mg, 0.3 mmol) seguido por HATU (114 mg, 0.3 mmol) y diisopropiletilamina (0.10 mL, 0.5 mmol) y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción fue apagada con agua (5 mL) y el solvente fue eliminado al vacío. Diclorometano (15 mL) fue añadido y lavado con
- 10 NaHCO₃ saturado (10 mL) y salmuera (10 mL), y secado sobre Na₂SO₄. El producto crudo fue purificado con LCMS prep. a pH alto to para proporcionar el compuesto del título (53 mg, 56%) como un polvo blanco. 1H NMR (400 MHz, METANOL-D₄): δ ppm 0.94 (t, J=7.42 Hz, 3 H), 1.25 – 1.48 (m, 6 H), 1.51 – 1.65 (m, 3 H), 1.68 (d, J=11.72 Hz, 1 H), 1.74 – 2.01 (m, 7 H), 2.19 – 2.32 (m, 3 H), 2.35 (t, J=7.62 Hz, 2 H), 2.55 (t, J=12.11
- 15 Hz, 2 H), 2.89 – 3.11 (m, 5 H), 3.56 – 3.69 (m, 1 H), 4.01 (d, J=13.28 Hz, 1 H), 4.57 (d, J=13.28 Hz, 1 H). MS (M+1): 377.2

Ejemplo 51: (3aR,7aR)-1-[1'-(ciclopentilcarbonyl)-1,4'-bipiperidin-4-il]octahidro-2H-bencimidazol-2-ona

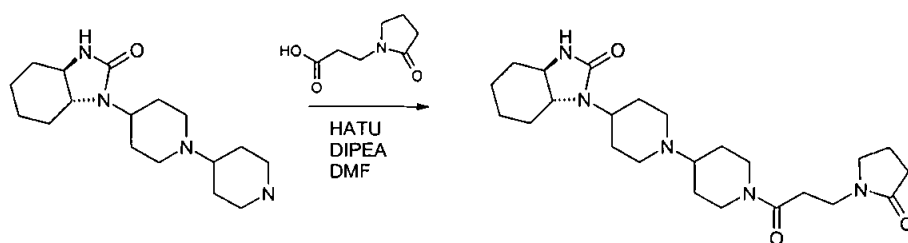


20

- A la solución de (3aR,7aR)-1-(1,4'-bipiperidin-4-il)octahidro-2H-bencimidazol-2-ona, 0.25 mmol) en DMF seco (3 mL) fue añadido ácido ciclopentanocarboxílico (34 mg, 0.3 mmol) seguido por HATU (114 mg, 0.3 mmol) y diisopropiletilamina (0.10 mL, 0.5 mmol)
- 25 y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción fue apagada con agua (5 mL) y el solvente fue eliminado al vacío. Diclorometano (15 mL) fue añadido

y lavado con NaHCO_3 saturado (10 mL) y salmuera (10 mL) y secado sobre Na_2SO_4 . El producto crudo fue purificado con LCMS prep. a pH alto para producir (3aR,7aR)-1-[1'-(ciclopentilcarbonyl)-1,4'-bipiperidin-4-il]octahidro-2H-bencimidazol-2-ona (64 mg, 63%) como un polvo blanco. ^1H NMR (400 MHz, METANOL- D_4): δ ppm 1.25 – 1.49 (m, 6 H), 1.53 – 1.73 (m, 8 H), 1.76 – 2.03 (m, 9 H), 2.18 – 2.36 (m, 3 H), 2.51 – 2.62 (m, 2 H), 2.91 – 3.11 (m, 6 H), 3.56 – 3.68 (m, 1 H), 4.13 (d, $J=13.28$ Hz, 1 H), 4.58 (d, $J=13.28$ Hz, 1 H). MS ($M+1$): 403.3

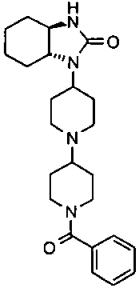
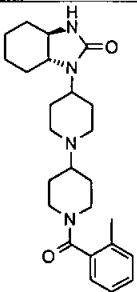
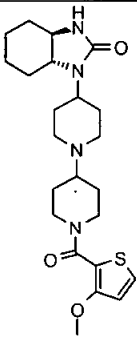
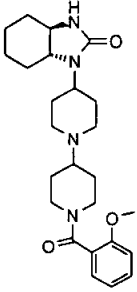
Ejemplo 52: (3aR,7aR)-1-[1'-(3-(2-oxopirrolidin-1-il)propanoil)-1,4'-bipiperidin-4-il]octahidro-2H-bencimidazol-2-ona

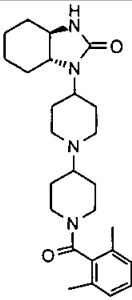


A la solución de (3aR,7aR)-1-(1,4'-bipiperidin-4-il)octahidro-2H-bencimidazol-2-ona (0.25 mmol) en DMF seco (3 mL) fue añadido ácido 3-(2-oxopirrolidin-1-il)propanoico (47 mg, 0.3 mmol) seguido por HATU (114 mg, 0.3 mmol) y diisopropiletilamina (0.10 ml, 0.5 mmol). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 1 h, y la reacción fue apagada con agua (5 mL) y el solvente fue eliminado al vacío. Diclorometano (15 ml) fue añadido y lavado con NaHCO_3 saturado (10 mL) y salmuera (10 mL) y secado sobre Na_2SO_4 . El producto crudo fue purificado con LCMS prep. a pH alto para proporcionar el compuesto del título (53 mg, 47%) como un polvo blanco. ^1H NMR (400 MHz, METANOL- D_4): δ ppm 1.26 – 1.51 (m, 6 H), 1.55 – 1.73 (m, 2 H), 1.75 – 2.08 (m, 9 H), 2.19 – 2.37 (m, 5 H), 2.56 (t, $J=11.91$ Hz, 2 H), 2.64 (t, $J=7.03$ Hz, 2 H), 2.87 – 3.14 (m, 5 H), 3.43 – 3.55 (m, 4 H), 3.55 – 3.69 (m, 1 H), 3.99 (d, $J=13.28$ Hz, 1 H), 4.54 (d, $J=13.28$ Hz, 1 H). MS ($M+1$): 446.3

Ejemplo 53–57: Los ejemplos en la siguiente tabla fueron preparados a partir de (3aR,7aR)-1-(1,4'-bipiperidin-4-il)octahidro-2H-bencimidazol-2-ona o su sal y ácido correspondientes siguiendo el procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 52

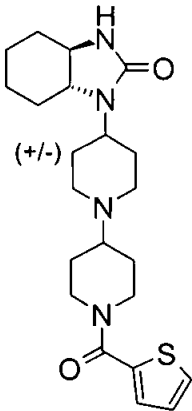
Estructura (Ejemplo)	Nombre	Datos

 (53)	(3aR,7aR)-1-[1-(1-benzoyl-4-piperidyl)-4-piperidyl]-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-3H-benzimidazol-2-one	¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D): δ ppm 1.25 – 1.61 (m, 5 H), 1.62–1.99 (m, 10 H), 2.15 – 2.35 (m, 3 H), 2.44 – 2.59 (m, 1 H), 2.65 – 2.84 (m, 1 H), 2.87 – 3.08 (m, 5 H), 3.53 – 3.95 (m, 2 H), 4.51 (s, 1 H), 4.61 – 4.87 (m, 1 H), 7.30 – 7.50 (m, 5 H). MS (M+1): 411.2
 (54)	(3aR,7aR)-1-[1-(1-(2-metilbenzoyl)-4-piperidil]-4-piperidil]-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzimidazol-2-ona	¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D): δ ppm 1.21 – 1.58 (m, 6 H), 1.58 – 1.86 (m, 7 H), 1.87 – 1.99 (m, 2 H), 2.07 – 2.37 (m, 3 H), 2.24 (s, 3 H), 2.40 – 2.56 (m, 1 H), 2.73 (t, J=12.11 Hz, 1 H), 2.84 – 3.07 (m, 5 H), 3.49 (d, J=13.87 Hz, 1 H), 3.64 – 3.84 (m, 1 H), 4.55 (s, 1 H), 4.82 (d, J=11.91 Hz, 1 H), 7.04 – 7.27 (m, 4 H). MS (M+1): 425.3
 (55)	(3aR,7aR)-1-[1-(1-(3-metoxitiofeno-2-carbonil)-4-piperidil]-4-piperidil]-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzimidazol-2-ona	¹H NMR (400 MHz, METANOL-D₄) – Sal de HCl-δ ppm 1.27 – 1.57 (m, 5 H), 1.63 (d, J=12.89 Hz, 1 H), 1.72 (d, J=14.45 Hz, 1 H), 1.75 – 2.06 (m, 7 H), 2.19 – 2.38 (m, 4 H), 2.51 – 2.69 (m, 1 H), 2.85 – 3.17 (m, 8 H), 3.54 – 3.73 (m, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 6.95 (d, J=5.47 Hz, 1 H), 7.53 (d, J=6.64 Hz, 1 H). MS (M+1): 447.0
 (56)	(3aR,7aR)-1-[1-(1-(2-metoxibenzoyl)-4-piperidil]-4-piperidil]-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzimidazol-2-ona	¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1.17 – 1.57 (m, 5 H), 1.56 – 2.02 (m, 9 H), 2.11 – 2.34 (m, 3 H), 2.41 – 2.53 (m, 1 H), 2.59 – 2.78 (m, 1 H), 2.77 – 3.07 (m, 5 H), 3.32 – 3.44 (m, 1 H), 3.49 (d, J=13.48 Hz, 1 H), 3.59 – 3.75 (m, 1 H), 3.78 (d, J=7.62 Hz, 3 H), 4.69 – 4.88 (m, 2 H), 6.87 (d, J=8.40 Hz, 1 H), 6.91 – 6.98 (m, 1 H), 7.17 (d, J=16.70 Hz, 1 H), 7.26 – 7.36 (m, 1 H).

		MS (M+1): 441.1
 (57)	(3aR,7aR)-1-[1-[1-(2,6-dimethylbenzoyl)-4-piperidil]-4-piperidil]-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-2-ona	1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1.19 – 1.55 (m, 5 H), 1.56 – 2.02 (m, 10 H), 2.12 – 2.33 (m, 2 H), 2.17 (s, 3 H), 2.27 (s, 3 H), 2.38 – 2.52 (m, 1 H), 2.74 (t, J=12.60 Hz, 1 H), 2.83 – 3.06 (m, 5 H), 3.34 – 3.47 (m, 1 H), 3.63 – 3.80 (m, 1 H), 4.49 – 4.69 (m, 2 H), 4.87 (d, J=13.67 Hz, 1 H), 6.92 – 7.05 (m, 2 H), 7.07 – 7.20 (m, 1 H). MS (M+1): 439.1

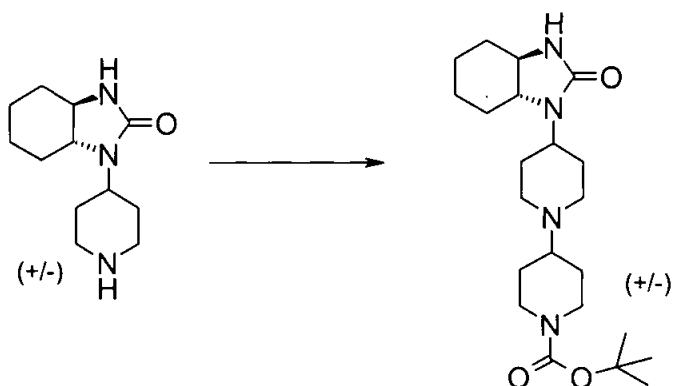
Ejemplo 58: (*trans* (+/-))-1-[1-[1-(tiofeno-2-carbonil)-4-piperidil]-4-piperidil]-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-2-ona

5



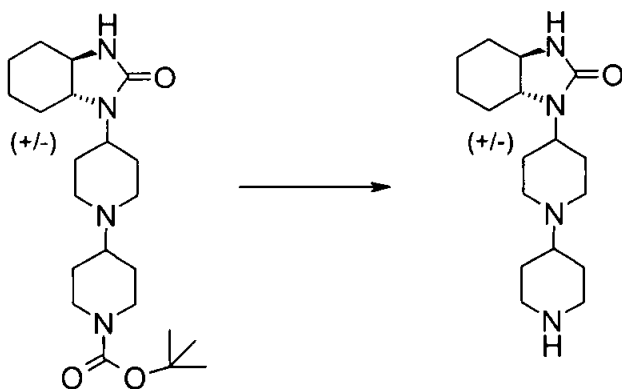
Paso A: La preparación de *tert*-butil 4-[(*trans* (+/-))-2-oxooctahidro-1H-bencimidazol-1-il]-1,4'-bipiperidina-1'-carboxilato

10



- A una solución de $(\pm)$ -(trans)-1-piperidin-4-il-octahidro-2H-benzimidazol-2-ona. HCl (1.54 g, 5.95 mmol) en diclorometano (30 mL) fue añadido ácido acético (2 mL) y *tert*-butil 4-oxopiperidina-1-carboxilato (2.75 g, 13.82 mmol). A la mezcla fue luego añadido triacetoxi borohidruro de sodio (4.4 g, 20.75 mmol) y agitada a temperatura ambiente durante la noche. Más triacetoxi borohidruro de sodio (0.6 g, 2.83 mmol) fue luego añadido y la mezcla agitada a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla fue luego apagada con agua, diluida en diclorometano (200 mL), lavada con NaOH 1N (7 mL) y salmuera (5 mL), secada y concentrada al vacío. El producto crudo fue luego purificado sobre gel de sílice (diclorometano/etilacetato luego diclorometano/MeOH gradiente) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (1 g). MS (M+1): 407.21

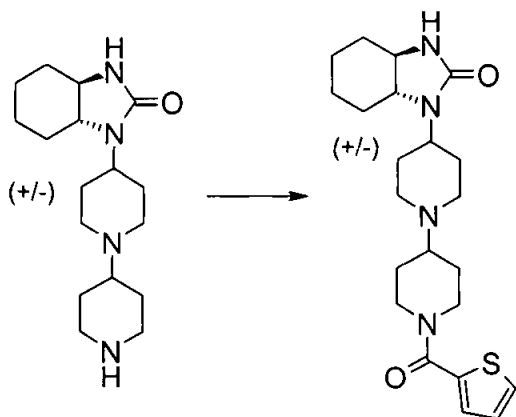
- 15 Paso B: La preparación de *(trans (+/-))-1-(1,4'-bipiperidin-4-il)octahidro-2H-benzimidazol-2-ona*



- A una solución de *tert*-butil 4-[(trans (+/-))-2-oxooctahidro-1H-benzimidazol-1-il]-1,4'-bipiperidina-1'-carboxilato (1g) en diclorometano (20 mL) fue añadido TFA (2 mL) y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. Más TFA (2 mL) fue

luego añadido y la mezcla agitada durante otras 2 horas y luego concentrada al vacío para dar el producto del título. MS (M+1): 307.19

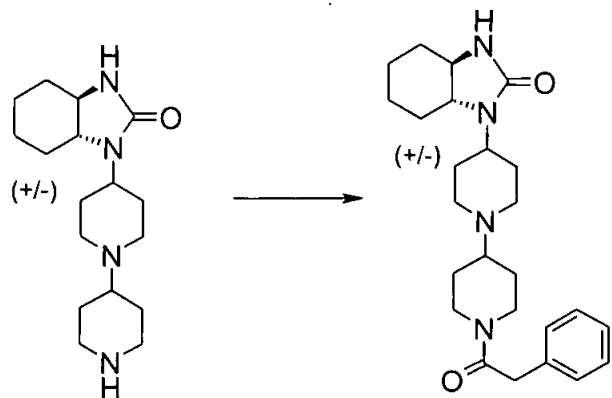
Paso B: La preparación de (*trans* (+/-))-1-[1-[1-(tiofeno-2-carbonil)-4-piperidil]-4-piperidil]-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-2-ona



A una solución de (*trans* (+/-))-1-(1,4'-bipiperidin-4-il)octahidro-2H-bencimidazol-2-ona.2TFA (180 mg, 0.31 mmol) en una mezcla de diclorometano y cloroformo (1:4) fue añadido diisopropiletilamina (0.2 mL, 1.1 mmol) seguido por tiofeno-2-carbonil cloruro (0.1 mL, 0.6 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla fue agitada 48 horas y luego apagada con agua. Diluida en diclorometano (60 mL) y lavada con NaOH 1N (5 mL) y salmuera (5 mL) y concentrada al vacío. El crudo fue purificado por LCMS prep. a pH alto (acetonitrilo/agua) para proporcionar 26 mg del compuesto del título como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D): δ ppm 1.26 – 1.58 (m, 6 H), 1.59 – 2.03 (m, 9 H), 2.12 – 2.34 (m, 3 H), 2.44 – 2.64 (m, 1 H), 2.82 – 3.06 (m, 6 H), 3.62 – 3.84 (m, 1 H), 4.29 – 4.57 (m, 2 H), 4.63 (s, 1 H), 7.01 (d, J=5.08 Hz, 1 H), 7.18 – 7.27 (m, 1 H), 7.35 – 7.46 (m, 1 H). MS (M+1): 417.3

20

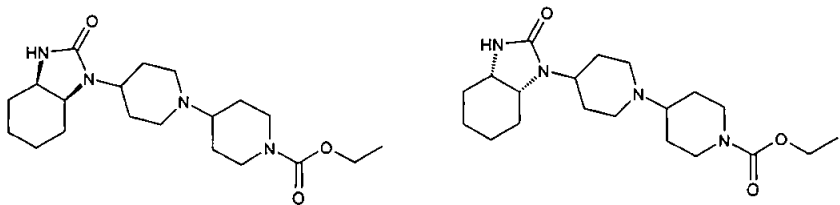
Ejemplo 59: (*trans* (+/-))-1-[1-[1-(2-fenilacetil)-4-piperidil]-4-piperidil]-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-2-ona



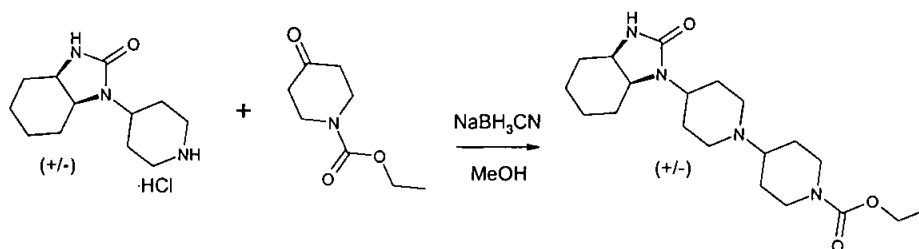
A una solución de (*trans* (+/-))-1-(1,4'-bipiperidin-4-il)octahidro-2H-benzimidazol-2-ona.2TFA (180 mg, 0.31 mmol) en una mezcla de diclorometano y cloroformo (1:4) fue añadida diisopropiletilamina (0.2 mL, 1.1 mmol) seguido por fenilacetil cloruro (0.1 ml, 0.6 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla fue agitada 48 horas y luego apagada con agua. El residuo fue luego diluido en diclorometano (60 ml) y lavado con NaOH 1N (5 mL) y salmuera (5 mL) y luego concentrado al vacío. El crudo fue purificado por LCMS prep. a pH alto (acetonitrilo/agua) para proporcionar 32 mg de la sal de HCl del compuesto del título como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1.00 – 1.53 (m, 6 H), 1.57 – 1.90 (m, 9 H), 1.97 (d, J=10.74 Hz, 1 H), 2.07 – 2.25 (m, 2 H), 2.29 (d, J=11.33 Hz, 1 H), 2.36 – 2.49 (m, 1 H), 2.49 – 2.64 (m, 1 H), 2.75 – 3.14 (m, 5 H), 3.61 – 3.82 (m, 2 H), 3.91 (d, J=13.09 Hz, 1 H), 4.52 – 4.86 (m, 2 H), 7.25 (s, 5 H). MS (M+1): 425.3

15

Ejemplo 60 y 61: Etil 4-[(3aR,7aS)-2-oxooctahidro-1H-benzimidazol-1-il]-1,4'-bipiperidina-1'-carboxilato y etil 4-[(3aS,7aR)-2-oxooctahidro-1H-benzimidazol-1-il]-1,4'-bipiperidina-1'-carboxilato

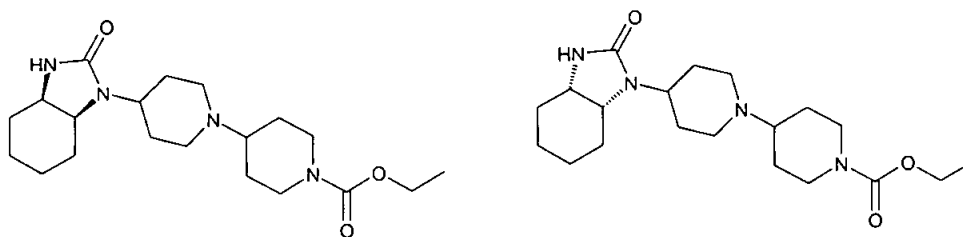


20 Paso A: La preparación de *cis* (+/-)-etil 4-(2-oxooctahidro-1H-benzimidazol-1-il)-1,4'-bipiperidina-1'-carboxilato



- A una solución de sal de *cis*-(+/-)-1-piperidin-4-il-octahidro-2*H*-bencimidazol-2-ona hidrocloreuro (150 mg, 0.58 mmol) en 5 mL de MeOH fue añadido etil 4-oxopiperidina-1-carboxilato (119 mg, 0.69 mmol) y acetato de potasio (1 eq.). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 30 min y cianoborohidruro de sodio (182 mg, 2.90 mmol) fue añadido. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante la noche y concentrada al vacío. El residuo fue disuelto en 20 mL de DICLOROMETANO, y fue lavado con agua. La capa orgánica fue secada sobre MgSO₄, filtrada y concentrada al vacío. El crudo fue purificado por LCMS prep. a pH alto para proporcionar la mezcla racémica deseada como un sólido blanco (102 mg, 46%). MS (M+1): 379.3

Paso B: Separación Quiral



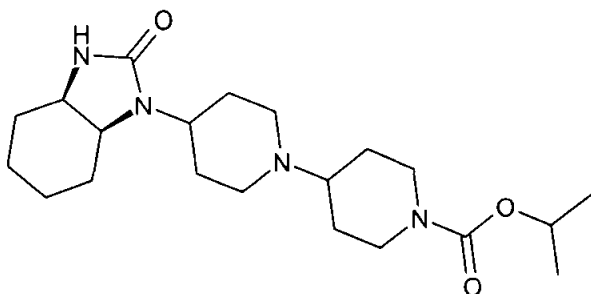
- La mezcla racémica de *cis* (+/-)-etil 4-(2-oxooctahidro-1*H*-bencimidazol-1-il)-1,4'-bipiperidina-1'-carboxilato (102 mg) fue separado por columna quiral AD (20% EtOH/Hex.) para proporcionar ambos enantiómeros, Isómero 1 (30mg) e Isómero 2 (35mg).

- Isómero 1: HPLC tiempo de retención = 5.146min, K': 0.24 (Columna Chiralpak AD, columna 4.6 x 250mm 40% Isopropanol/60% hexano) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1.12 – 1.22 (m, 1H), 1.25 (t, J = 7.13 Hz, 3H), 1.34 – 1.50 (m, 3H), 1.49 – 1.96 (m, 15H), 2.27 (q, J = 11.72 Hz, 2H), 2.36 – 2.50 (m, 1H), 2.64 – 2.81 (m, 2H), 2.87 – 3.02 (m, 2H), 3.53 – 3.63 (m, 1H), 3.62 – 3.75 (m, 1H), 4.00 (s, 1H), 4.12 (q, J = 7.10 Hz, 1H), 4.20 (s, 1H). MS (M+1): 379.3

- Isómero 2: HPLC tiempo de retención = 5.706min, K': 0.37 (Columna Chiralpak AD, columna 4.6 x 250mm 40% Isopropanol/60% hexano). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm

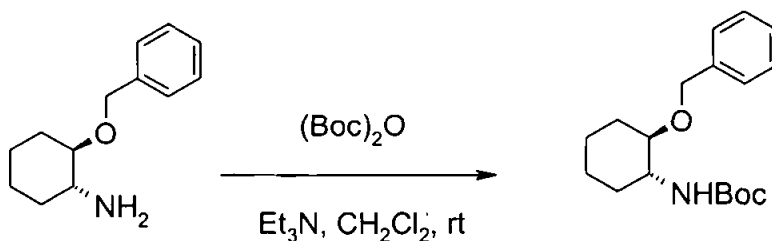
1.12 – 1.23 (m, 1H), 1.25 (t, J=7.03 Hz, 3H), 1.34 – 1.49 (m, 3H), 1.48 – 2.10 (m, 13H), 2.18 – 2.35 (m, 2H), 2.35 – 2.53 (m, 1 H), 2.72 (dd, J=11.82 Hz, 2H), 2.85 – 3.07 (m, 2H), 3.50 – 3.74 (m, 3H), 3.98 – 4.38 (m, 4H). MS (M+1): 379.3

5 **Ejemplo 62: Isopropil 4-[(3aR,7aS)-2-oxooctahidro-1H-bencimidazol-1-il]-1,4'-bipiperidina-1'-carboxilato**



Paso A: La preparación de *tert*-butil éster del ácido (1R, 2R) (2-benciloxi)ciclohexil carbámico

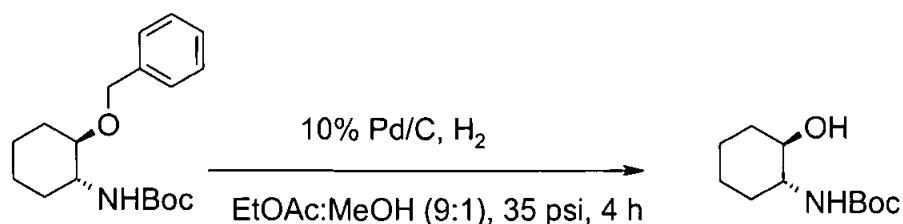
10



A una solución de 2-benciloxi-ciclohexilamina (5 g, 24.39 mmol) en diclorometano (60 mL), di-*tert*-butildicarbonato (6.4 g, 29.28 mmol) fue añadido seguido por la adición de trietilamina (6.75 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 4 h, diluida con diclorometano (80 mL), lavada con solución de bicarbonato de sodio saturada (2 x 100 mL). La capa orgánica fue separada, secada sobre sulfato de sodio anhidro y concentrada. El compuesto crudo obtenido fue purificado por cromatografía de columna en gel de sílice usando 2% MeOH/ diclorometano para dar el compuesto deseado como un sólido (7g, 95 %). MS (M+1): 306.07

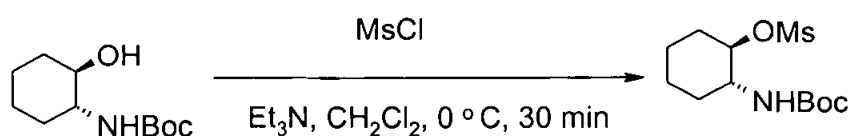
Paso B: La preparación de *tert*-butil éster del ácido (1R, 2R) (2-Hidroxiciclohexil)-carbámico

25



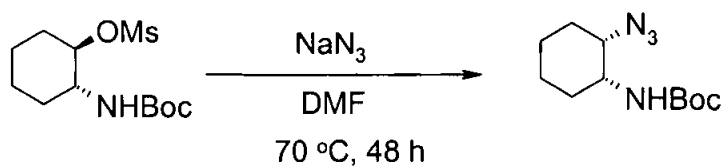
A una solución de *tert*-butil éster del ácido (1R, 2R) (2-benciloxiciclohexil) carbámico (7 g, .23 mmoles) en una mezcla 9:1 de etil acetato y metanol (80 mL), 10% Pd-C (1.13 g) fue añadido e hidrogenado a 35 psi durante 4 h. El catalizador fue eliminado mediante filtración a través de una almohadilla de celita. El filtrado fue concentrado para dar el compuesto del título como un aceite (4.7 g, 95%). MS: (M+1): 215.95

Paso C: La preparación de ácido metanosulfónico (1R, 2R) (2-*tert*-butoxicarbonilaamino)ciclohexil éster



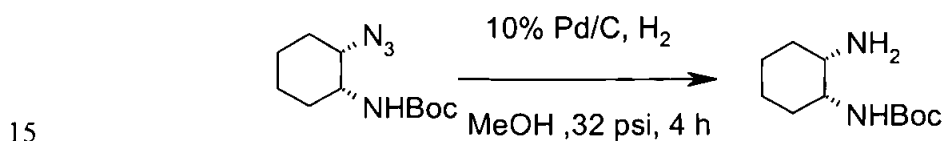
A una mezcla de *tert*-butil éster del ácido (1R, 2R) (2-hidroxi-ciclohexil)-carbámico (4.7 g, 21.86 mmol) y trietilamina (6.08 mL) en diclorometano (80 ml), metanosulfonil cloruro (2.0 mL, 26.23 mmol) fue añadido a 0 °C. La mezcla de reacción fue agitada a °C durante 30 min y luego llevada hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue diluida con diclorometano (30 mL), lavada con solución de bicarbonato de sodio saturada (80 mL), la capa orgánica fue separada y secada sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente fue eliminado a presión reducida y el producto fue purificado por cromatografía flash (Diclorometano: MeOH = 98:2) para dar el compuesto del título como un aceite (5.6 g, 87%). MS: (M+1): 294.12

Paso D: La preparación de *tert*-butil éster de (1R, 2S) (2-Azidociclohexil-ácido carbámico)



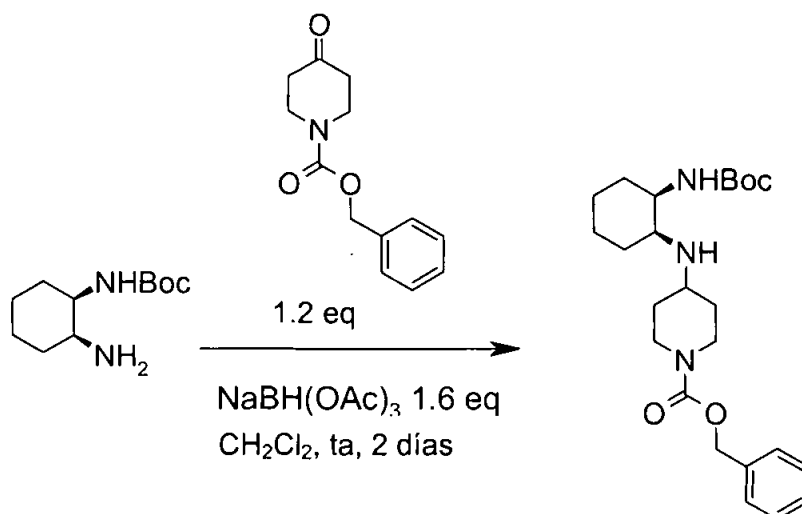
A una solución de (1R, 2R) ácido metanosulfónico (2-*tert*-butoxicarbonilamino)ciclohexil éster (5.6 g, 19.11mmol) en DMF (60 mL), azida de sodio (7.45 g, 114.66 mmol) fue añadida y la mezcla de reacción fue agitada a 70 °C durante 18 h. El examen TLC indicó que la reacción estaba incompleta, luego 2.48 g adicionales de azida de sodio fueron
5 añadidos, y la agitación se continuó durante 24 h. El solvente fue eliminado a presión reducida, el residuo fue disuelto en etil acetato (100 mL), lavado con solución de bicarbonato de sodio saturada (2 x 35 mL) y salmuera (2 x 40 mL). La capa orgánica fue recogida y secada sobre sulfato de sodio. El solvente fue eliminado a presión reducida y el producto fue purificado por cromatografía flash (Diclorometano: MeOH = 99:1) para
10 dar el compuesto del título como un sólido (1.8 g, 40%). MS (M+1): 241.04

Paso E: La preparación de *tert*-butil éster del ácido (1R, 2S) (2-amino-ciclohexil)-carbámico



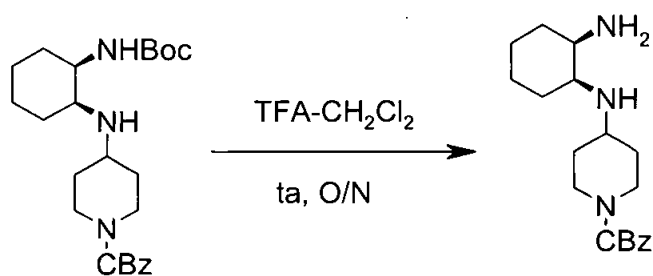
A una solución del compuesto *tert*-butil éster de (1R, 2S) (2-Azidociclohexil-ácido carbámico) (1.8 g, 7.5 mmol) en metanol (20 mL), 10% Pd-C (360 mg) fue añadido e
20 hidrogenado a 32 psi durante 4 h en un hidrogenador Parr. La mezcla de reacción fue filtrada sobre una almohadilla de celita y el filtrado fue concentrado para dar el compuesto del título como un sólido (1.1 g, 69 %), el cual fue usado sin purificación adicional. MS:(M+1): 215.07

Paso F: La preparación de bencil éster del ácido (1S, 2R)-4-(2-*tert*-
25 butoxycarbonilamino)-piperidina-1-carboxílico



- A una mezcla de *tert*-butil éster del ácido (1*R*, 2*S*) (2-amino-ciclohexil)-carbámico (1.1 g, 5.14 mmol) y *N*-benciloxycarbonil-4-piperidona (1.35 g, 6.16 mmol) en diclorometano (50 mL), triacetoxiborohidruro de sodio (1.72 g, 8.2 mmol) fue añadido y la mezcla de reacción fue agitada durante 2 días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue lavada con solución de bicarbonato de sodio sat. (2 x 30 mL), la capa orgánica fue separada y secada sobre Na_2SO_4 y concentrada a presión reducida para dar el producto crudo el cual fue purificado adicionalmente triturando con dietil éter para dar el compuesto del título (2 g, 90%). MS: (ESI) ($M+1$): 432.17

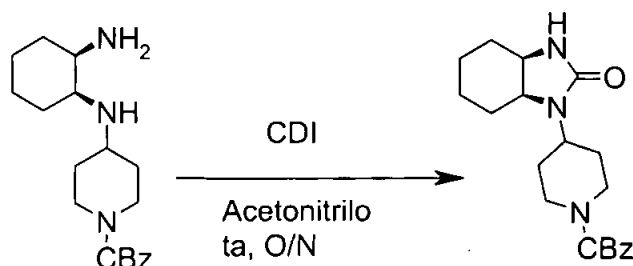
Paso G: La preparación de {4-(2-aminociclohexilamino)-piperidina-1- bencil éster ácido carboxílico}}



- A una solución del compuesto bencil éster del ácido (1*S*, 2*R*)-4-(2-*tert*-butoxicarbonilamino)-piperidina-1-carboxílico (2 g, 4.6 mmol) en diclorometano (45 mL), TFA (5 mL) fue añadido y agitada a temperatura ambiente durante 18 h. Los volátiles fueron eliminados a presión reducida. El producto fue disuelto en etil acetato (60 mL) y lavado con solución de carbonato de sodio 10% (2 x 20 mL) y salmuera (2 x 20 mL) y

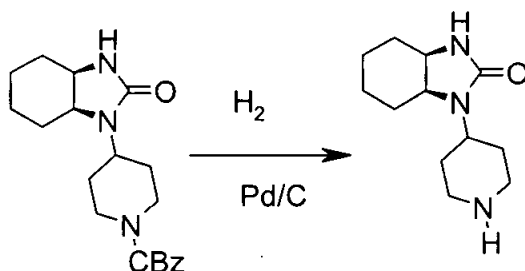
secado sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente fue eliminado a presión reducida para dar el compuesto del título (1.48 g, 96%). MS: (ESI) (M+1): 332.16

Paso H: La preparación de bencil éster del ácido 4-(2-oxo-octahidro-benzoimidazol-1-il)-piperidina-1-carboxílico



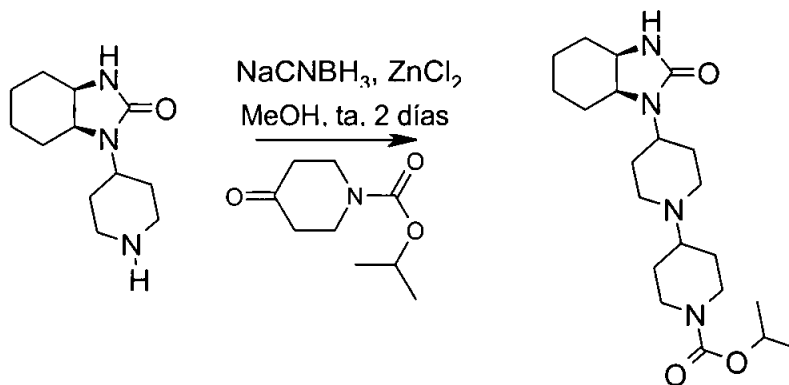
A una solución del compuesto {4-(2-aminociclohexilamino)-piperidina-1- bencil éster ácido carboxílico} (1.48 g, 4.47mmoles) en acetonitrilo (50 mL), 1,1'-carbonildiimidazol (0.86g, 5.36mmoles) fue añadido y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción fue concentrada a presión reducida, disuelta nuevamente en diclorometano (60 mL) lavada con agua (2 x 100 mL) y secada sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente fue eliminado a presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido (1.45 g, 90%). MS: (M+1): 358.13

Paso I: La preparación de (1-piperidin-4-il-octahidro)-benzoimidazol-2-ona



A una solución del compuesto bencil éster del ácido 4-(2-oxo-octahidro-benzoimidazol-1-il)-piperidina-1-carboxílico (1.45g, 4.06 mmol) en metanol (25 mL), 10% Pd/C (200 mg) fue añadido e hidrogenado a 32 psi en un hidrogenador Parr durante 4 h. El catalizador fue eliminado mediante filtración sobre una almohadilla de celita y el filtrado fue concentrado para dar el compuesto del título como un sólido (0.9 g, 90.6%). MS (M+1): 224.3

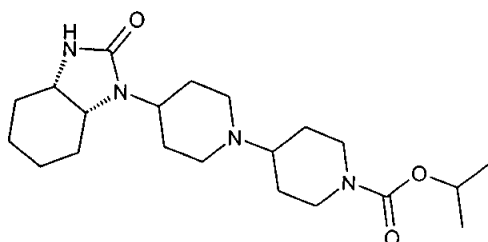
Paso J: La preparación de isopropil 4-[(3aR,7aS)-2-oxooctahidro-1H-bencimidazol-1-il]-1,4'-bipiperidina-1'-carboxilato



- 5 A una mezcla de (1-piperidin-4-il-octahidro)-benzoimidazol-2-ona (0.9 g, 4 mmol) e isopropil éster del ácido 4-oxo-piperidina-1-carboxílico (1.2 g, 6.48 mmol) en metanol (50 mL), cianoborohidruro de sodio (0.750g, 12 mmol) seguido por cloruro de zinc (1.08 g, 8 mmol) fueron añadidos y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 2 días. El solvente fue eliminado a presión reducida; al residuo 30 ml de solución
- 10 de NaOH 1 M fueron añadidos. El producto fue extraído con diclorometano (2 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre MgSO₄, filtrados y concentrados a presión reducida para proporcionar el material crudo. El producto fue purificado por cromatografía flash (Diclorometano: MeOH = 95:5) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0.395g, 25%). MS: (M+1): 393.23

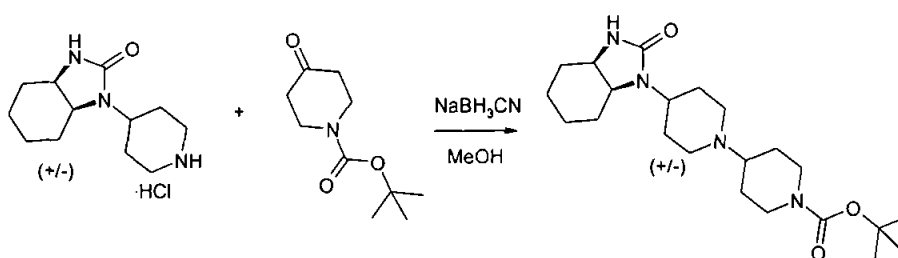
15

Ejemplo 63: Isopropil 4-[(3aS,7aR)-2-oxooctahidro-1H-bencimidazol-1-il]-1,4'-bipiperidina-1'-carboxilato



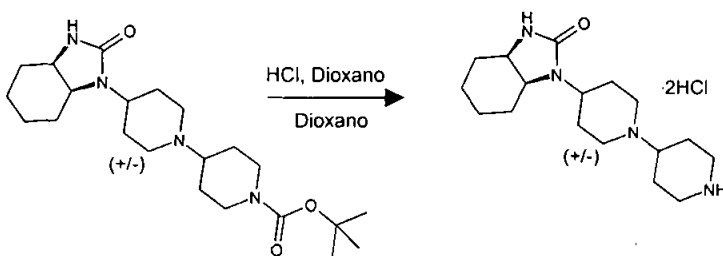
Paso A: La preparación de *cis*-(+/-)-*tert*-butil 4-(2-oxooctahidro-1H-bencimidazol-1-il)-1,4'-bipiperidina-1'-carboxilato

20



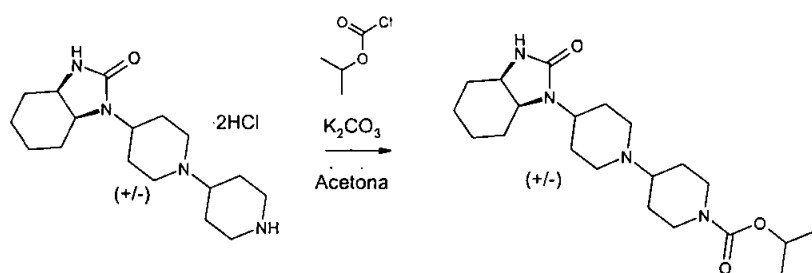
A una solución de sal de *cis*-(+/-)-1-piperidin-4-il-octahidro-2H-bencimidazol-2-ona
 hidrocloreto (263 mg, 1.01 mmol) en MeOH (5 mL) fue añadido *tert*-butil 4-
 oxopiperidina-1-carboxilato (241 mg, 1.21 mmol). La mezcla fue agitada a temperatura
 5 ambiente durante 30 min antes de que el cianoborohidruro de sodio (95 mg, 1.52 mmol)
 fuera añadido. La mezcla fue agitada durante la noche a temperatura ambiente, una
 cantidad adicional de *tert*-butil 4-oxopiperidina-1-carboxilato y cianoborohidruro de
 sodio (1 eq. cada uno) fue añadida y agitada a temperatura ambiente durante 3 días
 más. El MeOH fue concentrado al vacío, el residuo disuelto en diclorometano (20 mL) y
 10 lavado con agua. La capa orgánica fue secada sobre MgSO₄, filtrada y concentrada al
 vacío. Para proporcionar el compuesto del título (244 mg, 59%) MS (M+1): 407.4

Paso B: La preparación de sal de *cis*-(+/-)-1-(1,4'-bipiperidin-4-il)-octahidro-2H-
 bencimidazol-2-ona hidrocloreto



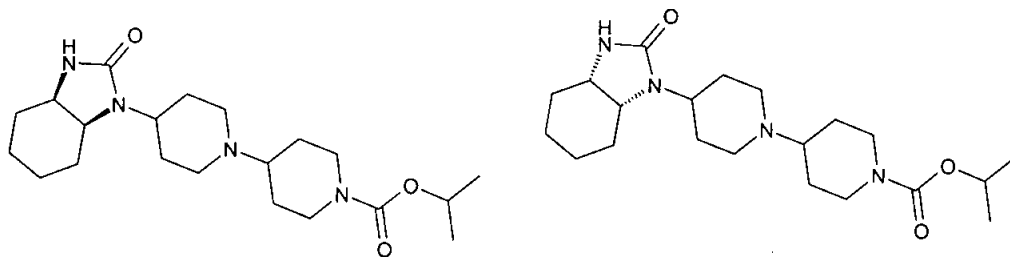
15 Una solución 4N de ácido clorhídrico en dioxano (1.0 mL, 4.0 mmol) fue añadido a una
 solución de *cis*-(+/-)-*tert*-butil 4-(2-oxooctahidro-1H-bencimidazol-1-il)-1,4'-
 bipiperidina-1'-carboxilato (244 mg, 0.60 mmol) del Paso A en dioxano (5 mL). La
 reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 7 h y la mezcla fue concentrada al
 20 vacío. El producto (251 mg) fue usado directamente para el próximo paso sin purificación
 adicional. MS (M+1): 307.4

Paso C: La preparación de *cis*-(+/-)-isopropil 4-(2-oxooctahidro-1H-bencimidazol-1-
 il)-1,4'-bipiperidina-1'-carboxilato



A una solución de sal de cis-(+/-)-1-(1,4'-bipiperidin-4-il)octahidro-2H-benzimidazol-2-ona hidrocloreuro del Paso B (70 mg, 0.18 mmol) en 5 ml de acetona fue añadido carbonato de potasio (49 mg, 0.36 mmol) seguido por isopropil cloroformato 1M en tolueno (0.36 ml, 0.36 mmol) y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 3 h. La eliminación del solvente dio un residuo, el cual fue disuelto en diclorometano, y luego agua fue añadida. La mezcla fue pasada a través de cartuchos VARIAN CHEM ELUT™. El cartucho fue enjuagado con diclorometano (2x20 mL). La solución de diclorometano fue concentrada al vacío y el producto crudo fue purificado por LCMS prep. a pH alto para proporcionar el compuesto del título (40 mg, 56%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1.14 – 1.21 (m, 1H), 1.23 (d, J = 6.25 Hz, 6H), 1.33 – 1.48 (m, 3H), 1.48 – 1.67 (m, 6H), 1.66 – 1.95 (m, 8H), 2.43 (t, J = 10.94 Hz, 1H), 2.71 (t, J = 12.21 Hz, 2H), 2.95 (dd, J = 21.09, 10.35 Hz, 2H), 3.52 – 3.63 (m, 2H), 3.68 (t, J = 12.01 Hz, 1H), 4.02 (s, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.80 – 4.98 (m, 1H). MS (M+1): 393.3

Paso D: Separación Quiral



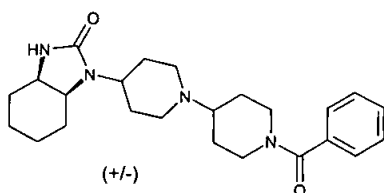
La mezcla racémica obtenida en el Paso C (35 mg) fue separada en una columna OD quiral (30% EtOH/Hexano) para proporcionar enantiómeros, isómero 1 e isómero 2.

Isómero 1 (Ejemplo 63) (10 mg): (Identificado como el Ejemplo 63 comparando el tiempo de retención con el Ejemplo 62 preparado por el método independiente descrito anteriormente) HPLC tiempo de retención = 7.956min, K': 0.92 (columna Chiralpak OD, columna 4.6 x 250mm 20% Etanol/80% hexano): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.24 (d, J = 6.25 Hz, 6H), 1.33 – 1.46 (m, 1H), 1.50 – 1.66 (m, 15H), 1.65 – 1.78 (m, 2H), 1.75

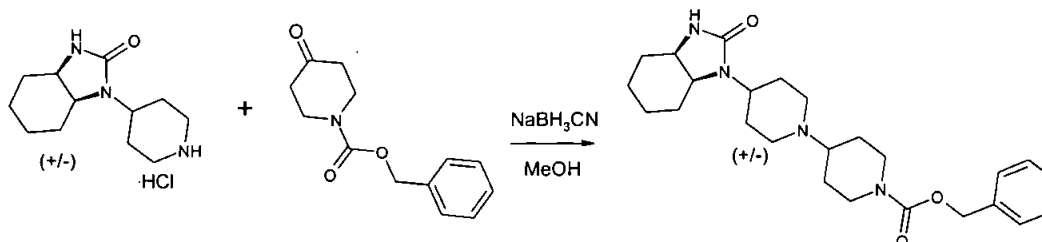
– 2.08 (m, 4H), 2.21 – 2.56 (m, 1H) 2.64 – 3.13 (m, 2H), 3.49 – 3.86 (m, 2H), 4.00 – 4.41 (m, J = 67.57 Hz, 2H), 4.84 – 4.96 (m, 1H). MS (M+1): 393.2.

- Isómero 2 (Ejemplo 62) (10 mg): HPLC tiempo de retención = 9.160min (Idéntico al tiempo de retención del Ejemplo 62 preparado por el método independiente descrito anteriormente), K': 1.21 (columna Chiralpak OD, columna 4.6 x 250mm 20% Etanol/80% hexano) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.84 – 1.15 (m, 2H), 1.24 (d, J = 6.25 Hz, 6H), 1.30 – 1.51 (m, 5H), 1.48 – 1.78 (m, 11H), 1.78 – 1.97 (m, 2H), 1.96 – 2.22 (m, 1H), 2.21 – 2.61 (m, 1H), 2.61 – 3.09 (m, 2H), 3.18 – 3.82 (m, 3H), 3.89 – 4.46 (m, 2H), 4.83 – 4.97 (m, 1H). MS (M+1): 393.2

Ejemplo 64: *cis*(+/-)-1-(1'-benzoil-1,4'-bipiperidin-4-il)octahidro-2H-bencimidazol-2-ona

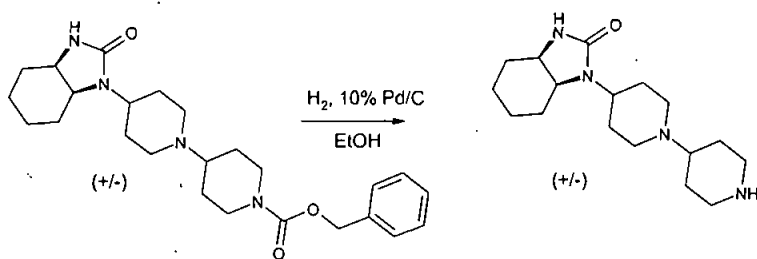


- 15 Paso A: La preparación de *cis*-(+/-)-bencil-4-(2-oxooctahidro-1H-bencimidazol-1-il)-1,4'-bipiperidina-1'-carboxilato



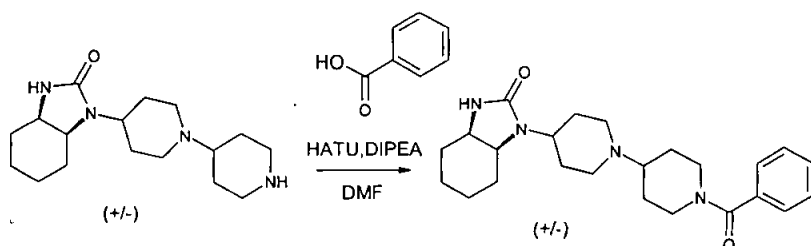
- 20 Siguiendo el procedimiento similar al descrito en el paso A del Ejemplo 60 y 61, *cis*-(+/-)-bencil-4-(2-oxooctahidro-1H-bencimidazol-1-il)-1,4'-bipiperidina-1'-carboxilato (800 mg, 94%) fue obtenido. MS (M+1): 441.4

- 25 Paso B: La preparación de *cis*-(+/-)-1-(1,4'-bipiperidin-4-il)octahidro-2H-bencimidazol-2-ona



A una solución de *cis*-(+/-)-bencil-4-(2-oxooctahidro-1H-benzimidazol-1-il)-1,4'-bipiperidina-1'-carboxilato (800 mg, 1.82 mmol) en EtOH (50 mL) fue añadido 10% Pd/C (80 mg) y la mezcla fue hidrogenada a 40 psi durante 3 h. La filtración del catalizador sobre celita y la eliminación de solvente proporcionó el compuesto del título (372 mg, 67%), el cual fue usado sin purificación adicional. MS (M+1): 306.0

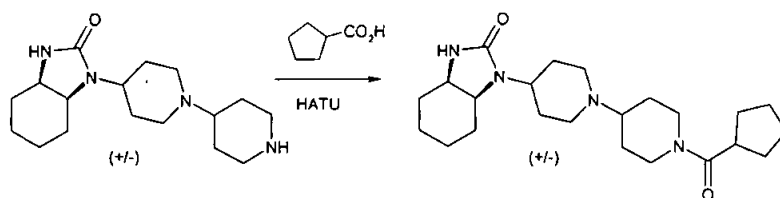
Paso C: La preparación de *cis*-(+/-)-1-(1'-benzoil-1,4'-bipiperidin-4-il)octahidro-2H-benzimidazol-2-ona



Una solución de ácido benzoico (21 mg, 0.17 mmol), HATU (63 mg, 0.17 mmol) y diisopropiletilamina (0.06 mL, 0.34 mmol) en DMF seco (3 mL) fue agitada a temperatura ambiente durante 10 minutos. *Cis*-(+/-)-1-(1,4'-bipiperidin-4-il)octahidro-2H-

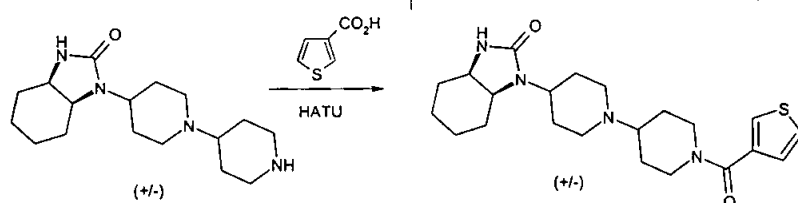
benzimidazol-2-ona cruda del Paso B: La preparación de B (51 mg, 0.17 mmol) fue añadida a la solución y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. El solvente fue eliminado al vacío, el residuo fue disuelto en diclorometano (15 mL), lavado con NaHCO₃ saturado y salmuera y secado sobre Na₂SO₄. El producto crudo fue purificado con LCMS prep. a pH alto para proporcionar el compuesto del título (28 mg, 41%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1.14 – 1.29 (m, 1H), 1.33 – 1.48 (m, 2H), 1.50 – 2.00 (m, 13H), 2.19 – 2.36 (m, 2H), 2.46 – 2.60 (m, 1H), 2.65 – 2.86 (m, 1H), 2.88 – 3.10 (m, 3H), 3.53 – 3.63 (m, 2H), 3.63 – 3.74 (m, 1H), 3.74 – 3.91 (m, 1H), 4.02 (s, 1H), 4.77 (d, J = 9.18 Hz, 1H), 7.36 – 7.44 (m, 5H). MS (M+1): 411.2

Ejemplo 65: *cis* (+/-)-1-[1'-(ciclopentilcarbonyl)-1,4'-bipiperidin-4-il]octahidro-2H-benzimidazol-2-ona



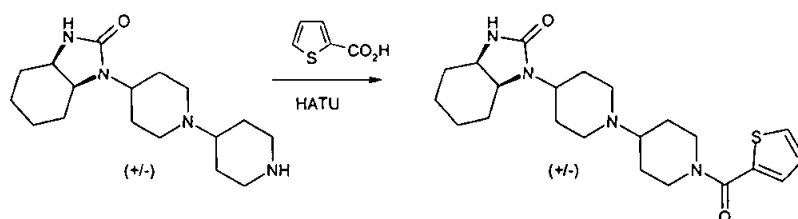
Seguendo el procedimiento del paso C del Ejemplo 64, *cis* (+/-)-1-[1'-(ciclopentilcarbonil)-1,4'-bipiperidin-4-il]octahidro-2H-bencimidazol-2-ona (20 mg, 20%) fue obtenida. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.07 – 1.27 (m, 1H), 1.31 – 1.47 (m, 3H), 1.47 – 1.98 (m, 20H), 2.14 – 2.37 (m, 2H), 2.39 – 2.65 (m, 2H), 2.81 – 3.06 (m, 4H), 3.49 – 3.66 (m, 2H), 3.68 (t, J = 11.91 Hz, 1H), 3.93 – 4.13 (m, 2H), 4.69 (d, J = 13.28 Hz, 1H). MS ($M+1$): 403.3

Ejemplo 66: *cis* (+/-)-1-[1'-(3-tienilcarbonil)-1,4'-bipiperidin-4-il]octahidro-2H-bencimidazol-2-ona



Seguendo el procedimiento del paso C del Ejemplo 64, *cis* (+/-)-1-[1'-(3-tienilcarbonil)-1,4'-bipiperidin-4-il]octahidro-2H-bencimidazol-2-ona (17 mg, 19%) fue obtenida. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.13 – 1.30 (m, 1H), 1.31 – 2.04 (m, 17H), 2.14 – 2.40 (m, 2H), 2.46 – 2.62 (m, 1H), 2.65 – 3.16 (m, 3H), 3.53 – 3.63 (m, 2H), 3.63 – 3.75 (m, 1H), 3.94 – 4.12 (m, 1H), 4.71 (s, 1H), 7.17 (dd, J = 4.98, 1.07 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 5.08, 2.93 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 2.83, 0.88 Hz, 1H). MS ($M+1$): 417.3

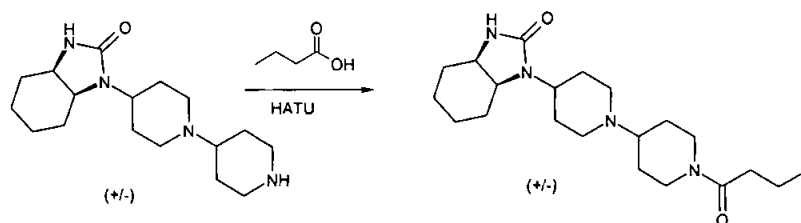
Ejemplo 67: *cis* (+/-)-1-[1'-(2-tienilcarbonil)-1,4'-bipiperidin-4-il]octahidro-2H-bencimidazol-2-ona



Seguendo el procedimiento del paso C del Ejemplo 64, *cis* (+/-)-1-[1'-(2-tienilcarbonil)-1,4'-bipiperidin-4-il]octahidro-2H-bencimidazol-2-ona (39 mg, 33%) fue obtenida. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 1.13 – 1.28 (m, 1H), 1.33 – 1.45 (m, 1H), 1.45 – 1.98 (m,

15H), 2.19 – 2.35 (m, 2H), 2.45 – 2.62 (m, 1H), 2.85 – 3.08 (m, 4H), 3.53 – 3.63 (m, 2H), 3.63 – 3.76 (m, 1H), 4.03 (s, 1H), 4.50 (s, 1H), 7.04 (dd, J = 4.98, 3.61 Hz, 1H), 7.25 – 7.30 (m, 1H), 7.43 (dd, J = 4.98, 0.88 Hz, 1H). MS (M+1): 417.3

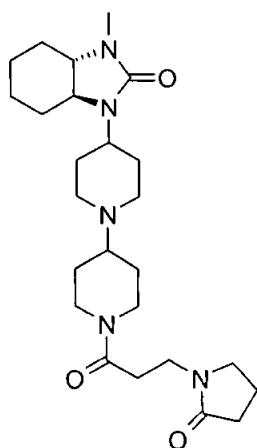
5 **Ejemplo 68:** *cis* (+/-)-1-(1'-butiril-1,4'-bipiperidin-4-il)octahidro-2H-bencimidazol-2-ona



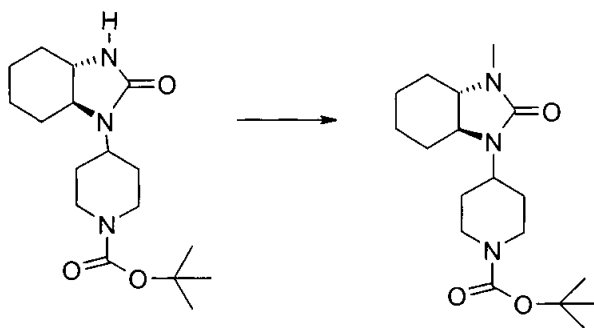
Siguiendo el procedimiento del paso C del Ejemplo 64, *cis* (+/-)-1-(1'-butiril-1,4'-bipiperidin-4-il)octahidro-2H-bencimidazol-2-ona (20 mg, 18%) fue obtenida. ¹H NMR

10 (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 0.96 (t, J = 7.32 Hz, 3H), 1.12 – 1.28 (m, 1H), 1.30 – 1.97 (m, 17H), 2.16 – 2.37 (m, 4H), 2.39 – 2.60 (m, 2H), 2.81 – 3.08 (m, 3H), 3.50 – 3.63 (m, 2H), 3.62 – 3.79 (m, 1H), 3.91 (d, J = 12.50 Hz, 1H), 4.01 (s, 1H), 4.68 (d, J = 12.89 Hz, 1H). MS (M+1): 377.3

15 **Ejemplo 69:** (3aS,7aS)-1-metil-3-[1-[1-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propanoil]-4-piperidil]-4-piperidil]-3a,4,5,6,7,7a-hexahidrobenzoimidazol-2-ona

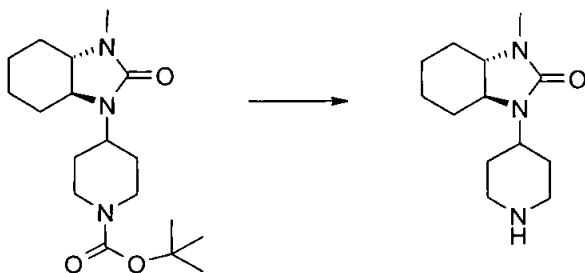


Paso A: La preparación de tert-butil 4-[(3aS,7aS)-3-metil-2-oxooctahidro-1H-bencimidazol-1-il]piperidina-1-carboxilato



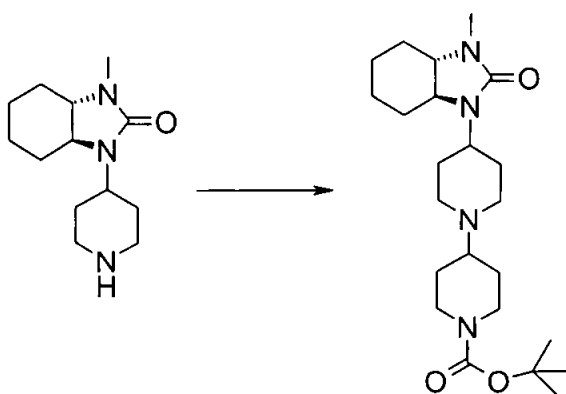
- A una solución de (3aS,7aS)-1-piperidin-4-ilooctahidro-2H-bencimidazol-2-ona (1.5 g, 4.64 mmol) en DMF (30 mL) fue añadido NaH (0.56 g, 14 mmol) y fue agitada durante una hora a temperatura ambiente. Metil yoduro (0.35 mL, 5.65 mmol) fue luego añadido en forma de gotas y fue agitada durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción fue luego apagada mediante la adición lenta de hielo/agua y el solvente fue eliminado a presión reducida. El residuo fue disuelto en diclorometano, lavado con solución de NaHCO₃ acuosa saturada y luego con salmuera, secado y concentrado al vacío para dar el compuesto del título, el cual fue usado para el próximo paso sin purificación. MS (M+1): 338.3

Paso B: La preparación de (3aS,7aS)-1-metil-3-piperidin-4-ilooctahidro-2H-bencimidazol-2-ona



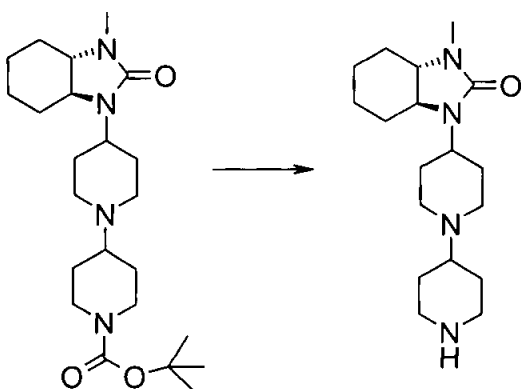
- Tert-butil 4-[(3aS,7aS)-3-metil-2-oxooctahidro-1H-bencimidazol-1-il]piperidina-1-carboxilato crudo fue disuelto en dioxano (10 mL) y HCl 4 M (5 mL) fue luego añadido. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente y luego concentradas al vacío para proporcionar un sólido amarillo pálido (1.38 g). La sal fue luego tratada con MP-carbonato para dar la base libre del compuesto del título. MS (M+1): 238.3

- Paso C: La preparación de tert-butil 4-[(3aS,7aS)-3-metil-2-oxooctahidro-1H-bencimidazol-1-il]-1,4'-bipiperidina-1'-carboxilato



(3aS,7aS)-1-metil-3-piperidin-4-iloctahidro-2H-bencimidazol-2-ona (1.13 g, 4.75 mmol) fue disuelta en MeOH (10 mL) y *tert*-butil 4-oxopiperidina-1-carboxilato (1g, 5.02 mmol) fue luego añadido. Una solución que contiene cianoborohidruro de sodio (0.49 g, 7.10 mmol) y ZnCl₂ (0.38 g, 2.79 mmol) en MeOH (2 mL) fue añadida y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. El solvente fue luego eliminado a presión reducida y el residuo fue disuelto en diclorometano (150 mL). La capa orgánica fue lavada con NaOH 1N (10 mL) y salmuera (5 mL), secada y concentrada al vacío. El residuo fue purificado por cromatografía de columna (gradiente MeOH-diclorometano) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (1.6 g, 80%). MS (M+1): 421.4.

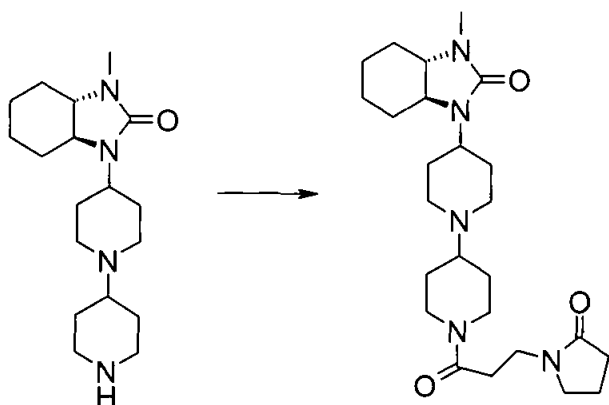
Paso D: La preparación de (3aS,7aS)-1-(1,4'-bipiperidin-4-il)-3-metiloctahidro-2H-bencimidazol-2-ona



Tert-butil 4-[(3aS,7aS)-3-metil-2-oxooctahidro-1H-bencimidazol-1-il]-1,4'-bipiperidina-1'-carboxilato (1.6 g, 3.80 mmol) fue disuelto en MeOH (20 mL), HCl 4M en dioxano fue añadido (4 mL) y la mezcla agitada a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla fue luego concentrada al vacío para proporcionar un sólido amarillo pálido el

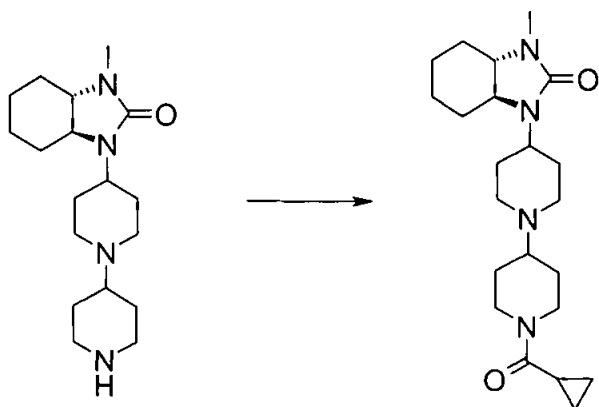
cual fue lavado con MeOH para dar la sal de HCl del compuesto del título como un sólido blanco (1.1g, 60 % durante 4 Paso B: La preparación de s). MS (M+1): 321.3

- 5 Paso E: La preparación de (3aS,7aS)-1-metil-3-[1-[1-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propanoil]-4-piperidil]-4-piperidil]-3a,4,5,6,7,7a-hexahidrobencimidazol-2-ona)



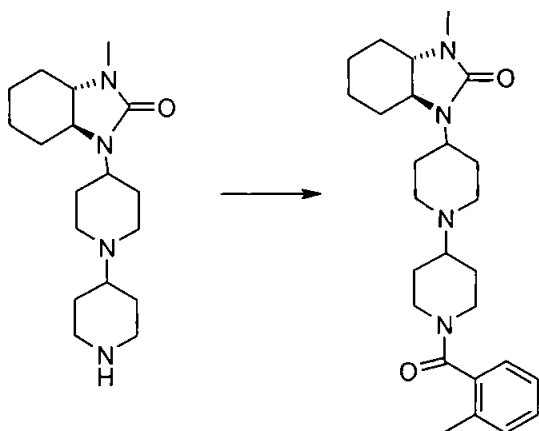
- A una solución de (3aS,7aS)-1-(1,4'-bipiperidin-4-il)-3-metiloctahidro-2H-bencimidazol-2-ona. 2 HCl (71 mg, 0.18 mmol) en DMF (4 mL) fueron añadidos
 10 diisopropiletilamina (0.1 mL, 0.57 mmol) y ácido 3-(2-oxopirrolidin-1-il)propanoico (34 mg, 0.2 mmol) a temperatura ambiente, la mezcla fue sonicada para disolver los materiales de partida y HATU (75 mg, 0.2 mmol) fue luego añadido. El solvente fue eliminado a presión reducida y la mezcla fue diluida en diclorometano (60 mL). La mezcla fue lavada con NaOH 1N (5 mL) y salmuera (5 mL) y concentrada al vacío. El
 15 residuo fue luego purificado por LCMS prep. a pH alto para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (44 mg, 49%). Sal de HCl-1H NMR (400 MHz, METANOL-D4) δ ppm 1.24 – 1.53 (m, 4 H), 1.53 – 1.71 (m, 1 H), 1.76 – 2.11 (m, 7 H), 2.10 – 2.37 (m, 4 H), 2.41 (t, J=8.20 Hz, 3 H), 2.55 – 2.81 (m, 4 H), 2.66 (s, 3 H), 2.87 – 3.01 (m, 1 H), 3.05 – 3.22 (m, 3 H), 3.39 – 3.67 (m, 8 H), 3.74 – 3.89 (m, 1 H), 4.14 (d, J=14.45 Hz, 1 H), 4.67 (d, J=13.67 Hz, 1 H). MS (M+1): 460.2
 20

Ejemplo 70: (3aS,7aS)-3-[1-[1-(ciclopropanocarbonil)-4-piperidil]-4-piperidil]-1-metil-3a,4,5,6,7,7a-hexahidrobencimidazol-2-ona



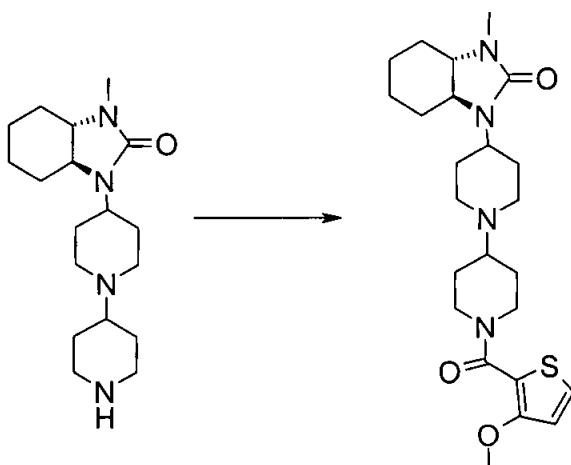
A una solución de (3aS,7aS)-1-(1,4'-bipiperidin-4-il)-3-metiloctahidro-2H-benzimidazol-2-ona. 2 HCl (71 mg, 0.18 mmol) en DMF (4 mL) fue añadido diisopropiletilamina (0.1 mL, 0.57 mmol) y ácido ciclopropanocarboxílico (32 µL, 0.4 mmol) a temperatura ambiente, la mezcla fue sonicada para disolver los materiales de partida y HATU (75 mg, 0.2 mmol) fue luego añadido. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente y el solvente fue eliminado a presión reducida. El residuo fue disuelto en diclorometano (60 mL), la mezcla fue lavada con NaOH 1N (5 mL) y salmuera (5 mL) y luego concentrada al vacío. El producto crudo fue luego purificado por LCMS prep de pH alto para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco, el cual fue convertida a su sal de HCl (60 mg, 78%). ¹H NMR (400 MHz, METANOL-D₄) δ ppm 0.72 – 0.95 (m, 4 H), 1.24 – 1.53 (m, 6 H), 1.61 (d, J=12.50 Hz, 1 H), 1.70 (d, J=14.06 Hz, 1 H), 1.79 – 2.02 (m, 7 H), 2.03 – 2.12 (m, 1 H), 2.21 – 2.38 (m, 3 H), 2.50 – 2.65 (m, 2 H), 2.65 (s, 3 H), 2.87 – 2.98 (m, 1 H), 2.99 – 3.12 (m, 2 H), 3.14 (d, J=13.28 Hz, 1 H), 3.34 (s, 1 H), 3.51 – 3.73 (m, 1 H), 4.40 (d, J=13.28 Hz, 1 H), 4.56 (d, J=12.89 Hz, 1 H). MS (M+1): 389.2.

Ejemplo 71: (3aS,7aS)-1-metil-3-[1-[1-(2-metilbenzoyl)-4-piperidil]-4-piperidil]-4-piperidil]-3a,4,5,6,7,7a-hexahidrobencimidazol-2-ona



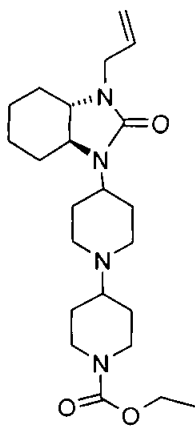
A una solución de (3aS,7aS)-1-(1,4'-bipiperidin-4-il)-3-metiloctahidro-2H-benzimidazol-2-ona. 2 HCl (71 mg, 0.18 mmol) en DMF (4 mL) fue añadido diisopropiletilamina (0.1 mL, 0.57 mmol) y ácido 2-metilbenzoico (30 mg, 0.2 mmol) a temperatura ambiente, la mezcla fue luego sonicada para disolver el material de partida y HATU (75 mg, 0.2 mmol) fue luego añadido. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente y el solvente fue eliminado a presión reducida. La mezcla fue disuelta en diclorometano (60 mL), lavada con NaOH 1N (5 mL) y salmuera (5 mL) y luego concentrada al vacío. El residuo fue luego purificado por LCMS prep. a pH alto para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (44 mg, 51%). (Sal de HCl) ¹H NMR (400 MHz, METANOL-D₄) δ ppm 1.23 – 1.56 (m, 5 H), 1.60 (d, J=12.89 Hz, 1 H), 1.69 (d, J=11.72 Hz, 1 H), 1.74 – 1.96 (m, 6 H), 1.97 – 2.11 (m, 2 H), 2.23 (s, 3 H), 2.15 – 2.38 (m, 3 H), 2.51 – 2.62 (m, 2 H), 2.64 (s, 3 H), 2.83 (t, J=11.91 Hz, 1 H), 2.94 (t, J=10.16 Hz, 1 H), 3.04 (t, J=11.72 Hz, 3 H), 3.39 – 3.54 (m, 1 H), 3.57 – 3.71 (m, 1 H), 4.74 (d, J=12.89 Hz, 1 H), 7.03 – 7.42 (m, 4 H). MS (M+1): 439.3.

Ejemplo 72: (3aS,7aS)-1-[1-[1-(3-metoxitiofeno-2-carbonil)-4-piperidil]-4-piperidil]-3-metil-3a,4,5,6,7,7a-hexahidrobenzoimidazol-2-ona

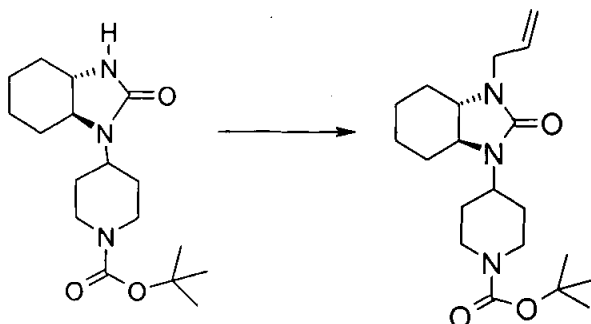


A una solución de (3aS,7aS)-1-(1,4'-bipiperidin-4-yl)octahidro-2H-benzimidazol-2-ona. 2 HCl (71 mg, 0.18 mmol) en DMF (4 mL) fue añadido diisopropiletilamina (0.1 mL, 0.57 mmol) y ácido 3-metoxitiofeno-2-carboxílico (35 mg, 0.2 mmol) a temperatura ambiente, la mezcla fue luego sonicada para disolver los materiales de partida y HATU (75 mg, 0.2 mmol) fue luego añadido. El solvente fue eliminado a presión reducida y la mezcla fue diluida en diclorometano (60 mL). La mezcla fue lavada con NaOH 1N (5 mL) y salmuera (5 mL) y concentrada al vacío. El residuo fue luego purificado por LCMS prep. a pH alto para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (49 mg, 55%). ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1.21 – 1.41 (m, 4 H), 1.42 – 1.56 (m, 2 H), 1.57 – 1.67 (m, 1 H), 1.67 – 1.88 (m, 7 H), 1.99 (d, J=8.98 Hz, 2 H), 2.15 – 2.34 (m, 3 H), 2.40 – 2.57 (m, 2 H), 2.65 (s, 3 H), 2.78 – 2.89 (m, 2 H), 2.93 (t, J=9.96 Hz, 2 H), 3.43 (s, 1 H), 3.64 – 3.81 (m, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 4.11 – 4.47 (m, 1 H), 6.74 (d, J=5.47 Hz, 1 H), 7.29 (d, J=5.47 Hz, 1 H). MS (M+1): 461.2.

Ejemplo 73: Etil 4-[4-[(3aS,7aS)-2-oxo-3-prop-2-enil-3a,4,5,6,7,7a-hexahidrobencimidazol-1-il]-1-piperidil]piperidina-1-carboxilato

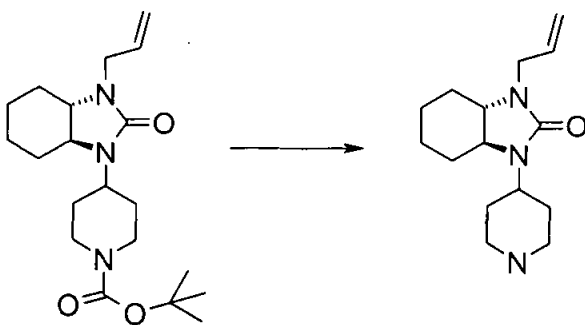


Paso A: Preparación de *tert*-butil 4-[(3aS,7aS)-3-alil-2-oxooctahidro-1H-bencimidazol-1-il]piperidina-1-carboxilato



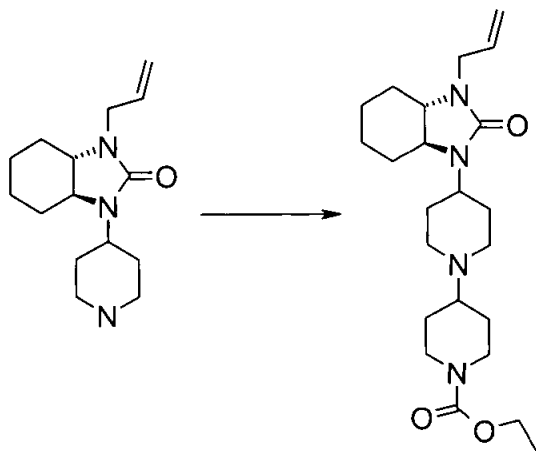
- 5 A una solución de (3aS,7aS)-1-piperidin-4-ilooctahidro-2H-bencimidazol-2-ona (0.4 g, 1.24 mmol) en DMF (10 mL) fue añadido NaH (123 mg, 3.1 mmol). La mezcla fue luego agitada durante una hora a temperatura ambiente. Alil yoduro (0.13 mL, 1.36 mmol) fue luego añadido en forma de gotas y la agitación continuó durante 2 horas. La reacción fue apagada por la adición lenta de hielo/agua y el solvente fue eliminado a presión reducida. El residuo fue diluido en diclorometano (120 mL) y fue lavado con agua (5 mL) y luego salmuera, secado y concentrado al vacío para proporcionar el compuesto del título, el cual fue usado para el próximo paso sin ninguna purificación. MS (M+1): 364.4.

- 15 Paso B: Preparación de (3aS,7aS)-1-alil-3-piperidin-4-ilooctahidro-2H-bencimidazol-2-ona



- 20 *Tert*-butil 4-[(3aS,7aS)-3-alil-2-oxooctahidro-1H-bencimidazol-1-il]piperidina-1-carboxilato fue disuelto en metanol (20 mL) y HCl 4 M (7 mL) fue luego añadido. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente y luego concentrada al vacío. La sal fue luego convertida a la base libre usando MP-carbonato. MS (M+1): 264.2.

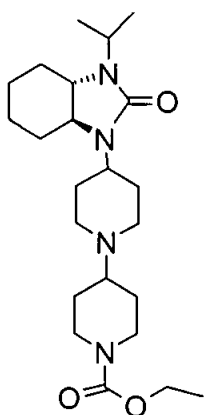
Paso C: Preparación de etil 4-[(3aS,7aS)-3-alil-2-oxooctahidro-1H-bencimidazol-1-il]-1,4'-bipiperidina-1'-carboxilato



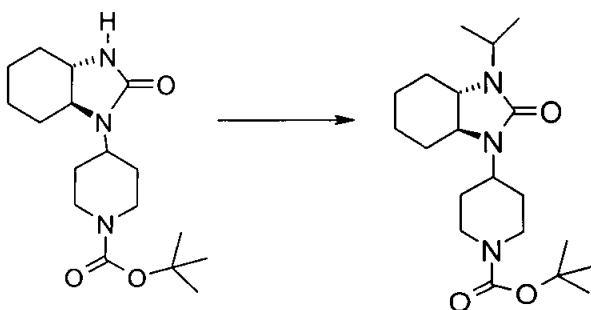
(3aS,7aS)-1-alil-3-piperidin-4-ilooctahidro-2H-bencimidazol-2-ona (183 mg, 0.69 mmol) fue disuelto en MeOH (2 mL) y etil 4-oxopiperidina-1-carboxilato (100 μ L, 0.66 mmol) fue añadido. Una solución de cianoborohidruro de sodio (82 mg, 1.19 mmol) y cloruro de zinc (47 mg, 0.34 mmol) en MeOH (1 mL) fue luego añadida en forma de gotas a temperatura ambiente. La mezcla fue luego agitada durante 3 horas y luego más cianoborohidruro de sodio (40 mg) fue añadido y la mezcla agitada a temperatura ambiente durante la noche. El solvente fue luego eliminado a presión reducida y el residuo fue diluido en diclorometano (80 mL). Lavado con NaOH 1N (5 mL) y salmuera, secado y concentrado al vacío. El residuo fue purificado por LCMS prep. a pH alto para proporcionar el compuesto del título (120 mg). ^1H NMR (400 MHz, METANOL- D_4) δ ppm 1.24 (t, $J=7.03$ Hz, 3 H), 1.28 – 1.48 (m, 6 H), 1.53 – 1.64 (m, 1 H), 1.65 – 1.74 (m, 1 H), 1.77 – 1.99 (m, 6 H), 1.99 – 2.10 (m, 1 H), 2.22 – 2.36 (m, 3 H), 2.42 – 2.58 (m, 1 H), 2.69 – 2.86 (m, 3 H), 2.89 – 3.11 (m, 3 H), 3.56 – 3.71 (m, 1 H), 3.72 – 3.78 (m, 2 H), 4.09 (q, $J=7.16$ Hz, 2 H), 4.17 (d, $J=13.28$ Hz, 2 H), 5.03 – 5.26 (m, 2 H), 5.62 – 5.84 (m, 1 H). MS ($M+1$): 419.2

Ejemplo 74: Etil 4-[(3aS,7aS)-3-isopropil-2-oxooctahidro-1H-bencimidazol-1-il]-1,4'-bipiperidina-1'-carboxilato

118



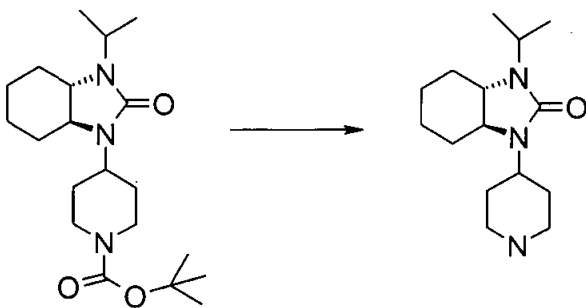
Paso A: Preparación de *tert*-butil 4-[(3aS,7aS)-3-isopropil-2-oxooctahidro-1H-benzimidazol-1-il]piperidina-1-carboxilato



- 5 A una solución de (3aS,7aS)-1-piperidin-4-iltoctahidro-2H-benzimidazol-2-ona (0.4 g, 1.24 mmol) en DMF (10 mL) fue añadido NaH (123 mg, 3.1 mmol) y la mezcla fue luego agitada durante una hora a temperatura ambiente. Isopropil yoduro (0.14 mL, 1.36 mmol) fue luego añadido en forma de gotas y la agitación continuó durante 2 horas. La reacción fue apagada por la adición lenta de hielo/agua y el solvente fue eliminado a
- 10 presión reducida. El residuo fue diluido en diclorometano (120 mL) y fue lavado con agua (5 mL) y salmuera, secado y concentrado al vacío para dar el compuesto del título, el cual fue usado para el próximo paso sin ninguna purificación. MS (M+1): 366.3.

Paso B: Preparación de (3aS,7aS)-1-isopropil-3-piperidin-4-iltoctahidro-2H-

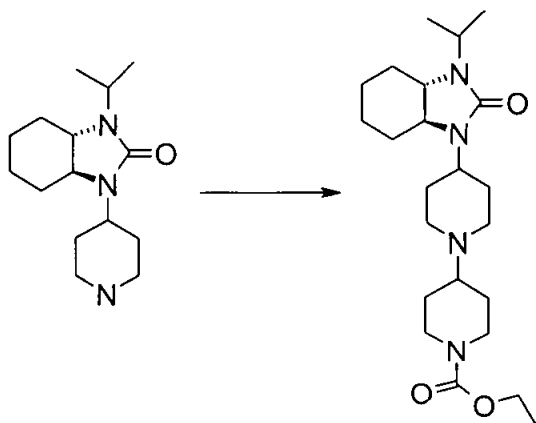
- 15 benzimidazol-2-ona



Tert-butil 4-[(3a*S*,7a*S*)-3-isopropil-2-oxooctahidro-1*H*-bencimidazol-1-il]piperidina-1-carboxilato fue disuelto en metanol (20 mL) y HCl 4 M (7 mL) fue luego añadido. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente y luego concentrada al vacío para proporcionar el compuesto del título. MS (M+1): 266.34

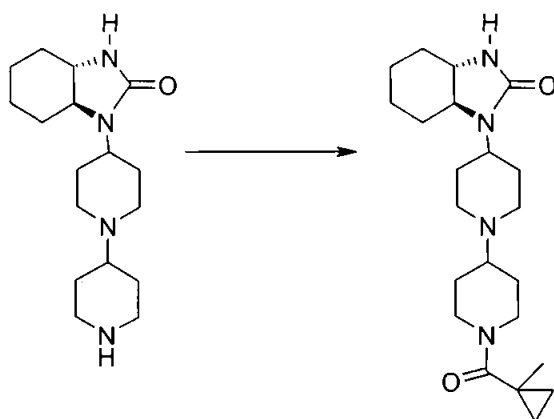
5

Paso C: Preparación de etil 4-[(3a*S*,7a*S*)-3-isopropil-2-oxooctahidro-1*H*-bencimidazol-1-il]-1,4'-bipiperidina-1'-carboxilato



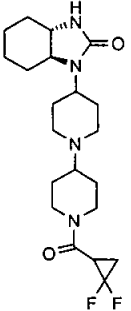
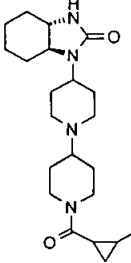
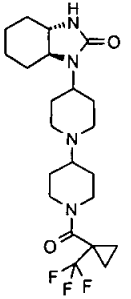
- (3a*S*,7a*S*)-1-isopropil-3-piperidin-4-ilooctahidro-2*H*-bencimidazol-2-ona (85 mg, 0.3 mmol) fue disuelto en MeOH (2 mL) y etil 4-oxopiperidina-1-carboxilato (48 μ L, 0.32 mmol) fue añadido. Una solución de cianoborohidruro de sodio (31 mg, 0.45 mmol) y cloruro de zinc (20 mg, 0.15 mmol) en MeOH (1 mL) fue luego añadida en forma de gotas a temperatura ambiente. La mezcla fue luego agitada durante 3 horas y luego más cianoborohidruro de sodio (40 mg) fue añadido y la mezcla agitada a temperatura ambiente durante la noche. El solvente fue luego eliminado a presión reducida y el residuo fue diluido en diclorometano (80 mL) y fue lavado con NaOH 1N (5 mL), salmuera y luego secado y concentrado al vacío. El residuo fue purificado por LCMS prep. a pH alto para proporcionar el compuesto del título (30 mg). Base libre-¹H NMR (400 MHz, METANOL-D₄): δ ppm 1.14 (dd, J=6.84, 5.27 Hz, 6 H), 1.20 (t, J=7.23 Hz, 3 H), 1.28 – 1.45 (m, 6 H), 1.54 (d, J=12.50 Hz, 1 H), 1.61 – 1.69 (m, 1 H), 1.75 – 1.92 (m, 6 H), 2.12 – 2.32 (m, 4 H), 2.38 – 2.52 (m, 1 H), 2.64 – 2.81 (m, 2 H), 2.80 – 2.92 (m, 2 H), 2.92 – 3.05 (m, 2 H), 3.52 – 3.65 (m, 1 H), 3.83 – 3.98 (m, 1 H), 4.05 (q, J=7.03 Hz, 2 H), 4.13 (d, J=13.28 Hz, 2 H). MS (M+1): 421.4

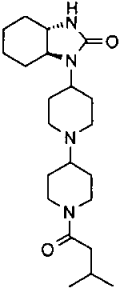
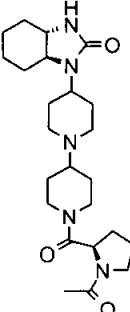
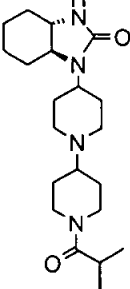
- Ejemplo 75:** (3a*S*,7a*S*)-1-(1'-(1-metilciclopropanocarbonil)-1,4'-bipiperidin-4-il)hexahidro-1*H*-benzo[d]imidazol-2(3*H*)-ona



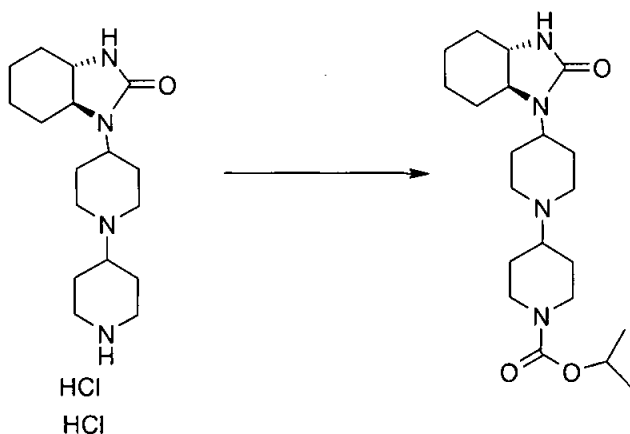
HBTU (284 mg, 0.75 mmol) fue añadido a una solución de ácido 1-metilciclopropanocarboxílico (75 mg, 0.75 mmol), N,N-diisopropiletil amina (194 mg, 1.50 mmol) y (3aS,7aS)-1-(1,4'-bipiperidin-4-il)hexahidro-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (153.22 mg, 0.50 mmol) en DMA (10 mL) y agitada a temperatura ambiente durante la noche. Concentrada al vacío, diluida en diclorometano (50ml) y lavada con NaHCO₃ sat. (10mL). La capa orgánica fue secada sobre MgSO₄, filtrada y concentrada al vacío. El producto crudo fue purificado por LCMS prep. a pH alto para dar el compuesto del título (40mg, 20.6%). ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D): δ ppm 0.51 – 0.59 (m, 2 H) 0.86 – 0.94 (m, 2 H) 1.30 (s, 3 H) 1.33 – 1.45 (m, 6 H) 1.68 (s, 1 H) 1.74 – 1.84 (m, 7 H) 1.96 (d, J=10.16 Hz, 1 H) 2.21 – 2.32 (m, 3 H) 2.48 (t, J=11.13 Hz, 1 H) 2.76 (s, 1 H) 2.92 – 3.03 (m, 4 H) 3.71 – 3.81 (m, 1 H) 4.49 (s, 3 H). MS (M+1): 389.2

Ejemplo 76-81: Los Ejemplos 76-81 fueron preparados a través del método de acoplamiento HBTU similar al del Ejemplo 75, comenzando a partir de (3aS,7aS)-1-(1,4'-bipiperidin-4-il)octahidro-2H-bencimidazol-2-ona y a partir del ácido carboxílico correspondiente

Estructura (Ejemplo)	Nombre	Datos
 (76)	(3aS,7aS)-1-(1'-(2,2-difluorociclopropanocarbonil)-1,4'-bipiperidin-4-il)hexahidro-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (mezcla de diastereo isómeros)	1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D): δ ppm 1.35 – 1.47 (m, 5 H) 1.61 – 1.72 (m, 2 H) 1.80 (dd, J=19.14, 9.37 Hz, 6 H) 1.87 – 1.99 (m, 2 H) 2.09 – 2.17 (m, 1 H) 2.21 – 2.33 (m, 3 H) 2.47 – 2.57 (m, 2 H) 2.62 – 2.69 (m, 1 H) 2.94 (m, 2 H) 2.97 – 3.05 (m, 2 H) 3.11 (td, J=11.72, 6.25 Hz, 1 H) 3.71 – 3.81 (m, 1 H) 4.07 (d, J=12.11 Hz, 1 H) 4.53 (s, 1 H) 4.57 – 4.67 (m, 1 H). MS (M+1) = 411.2
 (77)	(3aS,7aS)-1-(1'-(2-metilciclopropanocarbonil)-1,4'-bipiperidin-4-il)hexahidro-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (mezcla de diastereo isómeros)	1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D): δ ppm 0.52 – 0.59 (m, 1 H) 1.11 (d, J=5.86 Hz, 3 H) 1.15 (d, J=3.52 Hz, 1 H) 1.33 – 1.45 (m, 7 H) 1.63 – 1.73 (m, 1 H) 1.77 (s, 2 H) 1.79 (d, J=9.37 Hz, 5 H) 1.96 (d, J=10.55 Hz, 1 H) 2.30 (d, J=10.16 Hz, 3 H) 2.47 – 2.59 (m, 2 H) 2.93 – 3.03 (m, 5 H) 3.71 – 3.81 (m, 1 H) 4.23 (d, J=12.11 Hz, 1 H) 4.59 (s, 1 H) 4.64 (s, 1 H). MS (M+1) = 389.2
 (78)	(3aS,7aS)-1-(1'-(1-(trifluorometil)ciclopropanocarbonil)-1,4'-bipiperidin-4-il)hexahidro-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona	1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D): δ ppm 1.12 – 1.16 (m, 2 H) 1.30 – 1.35 (m, 2 H) 1.36 – 1.44 (m, 6 H) 1.60 (s, 1 H) 1.69 (m, 1 H) 1.74 – 1.81 (m, 6 H) 1.83 (s, 2 H) 1.96 (d, J=11.33 Hz, 1 H) 2.20 – 2.31 (m, 3 H) 2.45 – 2.51 (m, 1 H) 2.91 – 3.03 (m, 5 H) 3.71 – 3.80 (m, 1 H) 4.41 (s, 2 H). MS (M+1) = 443.2

 (79)	(3aS,7aS)-1-[1'-(3-metilbutanoil)-1,4'-bipiperidin-4-il]octahidro-2H-bencimidazol-2-ona	¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D): δ ppm 0.92 (d, J=6.64 Hz, 6 H) 1.29 – 1.41 (m, 6 H) 1.60 – 1.68 (m, 1 H) 1.69 – 1.80 (m, 6 H) 1.92 (d, J=10.94 Hz, 1 H) 2.02 – 2.11 (m, J=13.48, 7.03, 6.74, 6.74 Hz, 1 H) 2.15 – 2.27 (m, 5 H) 2.39 – 2.51 (m, 2 H) 2.87 – 2.99 (m, 6 H) 3.66 – 3.76 (m, 1 H) 3.88 (d, J=12.89 Hz, 1 H) 4.53 (s, 1 H) 4.65 (d, J=12.89 Hz, 1 H). MS (M+1) = 391..2
 (80)	(3aS,7aS)-1-[1'-(1-acetil-D-prolil)-1,4'-bipiperidin-4-il]octahidro-2H-bencimidazol-2-ona	¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D): δ ppm 1.11 – 1.49 (m, 5 H), 1.51 – 1.96 (m, 11 H), 1.95 – 2.30 (m, 4 H), 2.01 (s, 3 H), 2.33 – 2.64 (m, 2 H), 2.75 – 2.99 (m, 5 H), 2.98 – 3.19 (m, 1 H), 3.30 – 3.41 (m, 1 H), 3.40 – 3.52 (m, 1 H), 3.52 – 3.75 (m, 2 H), 3.79 – 4.14 (m, 1 H), 4.52 (d, J=12.50 Hz, 1 H), 4.72 – 4.86 (m, 1 H), 4.87 – 5.06 (m, 1 H). MS (M+1): 446.3.
 (81)	(3aS,7aS)-1-(1'-isobutiril-1,4'-bipiperidin-4-il)octahidro-2H-bencimidazol-2-ona	¹H NMR (Sal de HCl) (400 MHz, METANOL-D4): δ ppm 0.99 – 1.17 (m, 6 H), 1.30 – 1.50 (m, 4 H), 1.52 – 1.75 (m, 2 H), 1.75 – 1.87 (m, 2 H), 1.92 (d, J=13.67 Hz, 1 H), 1.98 (d, J=8.59 Hz, 2 H), 2.14 – 2.38 (m, 5 H), 2.39 – 2.52 (m, 1 H), 2.64 (t, J=12.50 Hz, 1 H), 2.92 – 3.06 (m, 3 H), 3.08 – 3.25 (m, 3 H), 3.42 – 3.56 (m, 1 H), 3.59 – 3.69 (m, 2 H), 3.83 (t, J=11.52 Hz, 1 H), 4.23 (d, J=14.45 Hz, 1 H), 4.72 (d, J=12.50 Hz, 1 H). MS (M+1): 377.2.

Ejemplo 82: Isopropil 4-((3aS,7aS)-2-oxooctahidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1,4'-bipiperidina-1'-carboxilato



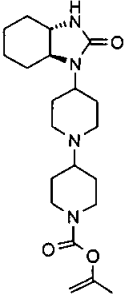
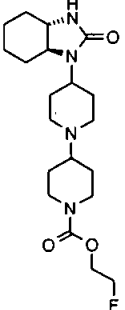
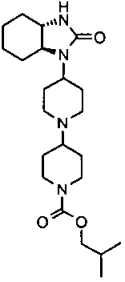
(3aS,7aS)-1-(1,4'-bipiperidin-4-il)hexahidro-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

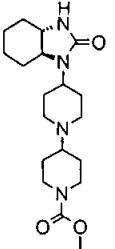
- 5 dihidrocloruro (0.68 g, 1.79 mmol) fue disuelto en diclorometano (20 mL) y trietilamina (0.75 mL, 5.38 mmol) fue añadido. Isopropil cloroformato (1.792 mL, 1.79 mmol) (solución 1M en tolueno) fue añadido en forma de gotas a 0 °C. La mezcla fue agitada durante 2 horas luego diluida en diclorometano (60 mL) y la mezcla se hizo básica con NaOH 1N. Las fases fueron separadas y la fase ac. fue extraída con diclorometano
- 10 (2x25 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera (5 mL) y concentradas a presión reducida. El crudo fue luego purificado por LCMS prep. a pH alto para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (560 mg, 80%). ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D): δ ppm 1.22 (d, J=6.25 Hz, 6 H), 1.26 – 1.49 (m, 6 H), 1.58 – 1.70 (m, 2 H), 1.72 – 1.84 (m, 7 H), 1.94 (d, J=11.33 Hz, 1 H), 2.14 – 2.32 (m,
- 15 3 H), 2.33 – 2.47 (m, 1 H), 2.69 (t, J=13.09 Hz, 2 H), 2.84 – 2.96 (m, 2 H), 2.96 – 3.06 (m, 1 H), 3.65 – 3.81 (m, 1 H), 4.07 – 4.28 (m, 2 H), 4.43 (s, 1 H), 4.80 – 4.94 (m, 1 H). MS (M+1): 393.2

Ejemplo 83–86: Los ejemplos en la siguiente tabla fueron preparados a partir de

20 **(3aS,7aS)-1-(1,4'-bipiperidin-4-il)octahidro-2H-bencimidazol-2-ona o su sal y con el roformato correspondiente siguiendo el método similar descrito en el**

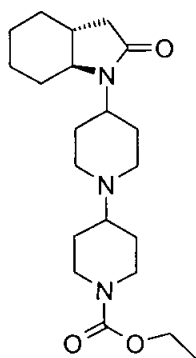
Ejemplo 82

Estructura (Ejemplo)	Nombre	Datos
 (83)	prop-1-en-2-il 4-[(3aS,7aS)-2-oxooctahidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il]-1,4'-bipiperidina-1'-carboxilato	1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D): δ ppm 1.36 (d, J=10.55 Hz, 1 H) 1.40 – 1.48 (m, 5 H) 1.65 – 1.72 (m, 1 H) 1.74 – 1.85 (m, 7 H) 1.92 – 2.00 (m, 3 H) 2.22 – 2.33 (m, 3 H) 2.45 (ddd, J=11.23, 8.11, 3.32 Hz, 1 H) 2.80 (s, 2 H) 2.92 – 3.04 (m, 4 H) 3.76 (ddd, J=16.60, 12.11, 4.10 Hz, 1 H) 4.22 (s, 2 H) 4.52 (s, 1 H) 4.66 (d, J=5.47 Hz, 2 H). (MS) (M+1) = 391.2
 (84)	2-fluoroetil 4-[(3aS,7aS)-2-oxooctahidro-1H-bencimidazol-1-il]-1,4'-bipiperidina-1'-carboxilato	1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1.34 (s, 2 H) 1.37 – 1.48 (m, 5 H) 1.68 (s, 2 H) 1.76 (s, 3 H) 1.79 (d, J=11.72 Hz, 5 H) 1.94 (s, 1 H) 2.21 – 2.33 (m, 3 H) 2.44 (t, J=10.94 Hz, 1 H) 2.77 (s, 2 H) 2.93 (t, J=11.52 Hz, 2 H) 3.01 (d, J=6.64 Hz, 2 H) 3.71 – 3.80 (m, 1 H) 4.29 (d, J=4.30 Hz, 3 H) 4.36 (s, 1 H) 4.47 (s, 1 H) 4.51 – 4.56 (m, 1 H) 4.64 – 4.68 (m, 1 H). MS (M+1) = 397.2
 (85)	isobutil 4-[(3aS,7aS)-2-oxooctahidro-1H-bencimidazol-1-il]-1,4'-bipiperidina-1'-carboxilato	1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 0.87 – 0.96 (m, 6 H) 1.33 – 1.45 (m, 5 H) 1.62 – 1.72 (m, 1 H) 1.72 – 1.83 (m, 7 H) 1.87 – 1.99 (m, J=13.28, 6.64, 6.64, 6.64 Hz, 2 H) 2.21 – 2.33 (m, 3 H) 2.43 (ddd, J=11.43, 8.11, 3.52 Hz, 1 H) 2.73 (s, 2 H) 2.93 (t, J=10.94 Hz, 2 H) 2.98 – 3.03 (m, 2 H) 3.71 – 3.80 (m, 1 H) 3.85 (d, J=6.64 Hz, 2 H) 4.20 (s, 2 H) 4.56 (s, 1 H). MS (M+1) = 407.3

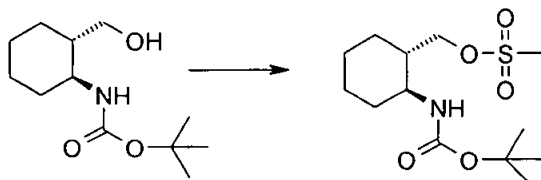
 (86)	metil 4-[(3aS,7aS)-2-oxooctahidro-1H-benzimidazol-1-il]-1,4'-bipiperidina-1'-carboxilato	¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1.09 – 1.51 (m, 6 H), 1.55 – 1.84 (m, 8 H), 1.92 (d, J=10.16 Hz, 1 H), 2.09 – 2.31 (m, 3 H), 2.37 (t, J=11.13 Hz, 1 H), 2.58 – 2.78 (m, 2 H), 2.87 (t, J=11.72 Hz, 2 H), 2.92 – 3.05 (m, 2 H), 3.62 (s, 3 H), 3.53 – 3.77 (m, 1 H), 3.96 – 4.31 (m, 2 H), 4.97 (bs, 1 H). MS (M+1): 365.2.
---	---	---

Ejemplo 87: Etil 4-[4-[(3aR,7aS)-2-oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-indol-1-il]-1-piperidil]piperidina-1-carboxilato

5



Paso A: La preparación de {(1S,2S)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]ciclohexil}metil metanosulfonato



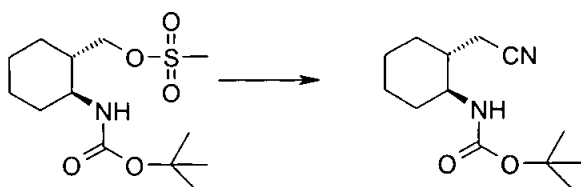
10

tert-butil [(1S,2S)-2-(hidroximetil)ciclohexil]carbamato (1.3 g, 5.68 mmol) fue disuelto en diclorometano (10 mL) y MsCl (0.52 mL, 6.75 mmol) fue añadido en forma de gotas a 0 °C. Trietilamina (1 mL) fue luego añadida y la mezcla agitada durante 2 horas. La mezcla de reacción fue apagada con hielo y diluida en diclorometano. Lavada con una solución saturada de NaHCO₃ y salmuera, secada y concentrada al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón (1.8 g). MS (M+1): 308.16

15

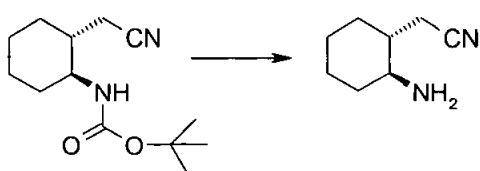
Paso B: La preparación de *tert*-butil [(1S,2R)-2-cianometil]ciclohexil]carbamato

126



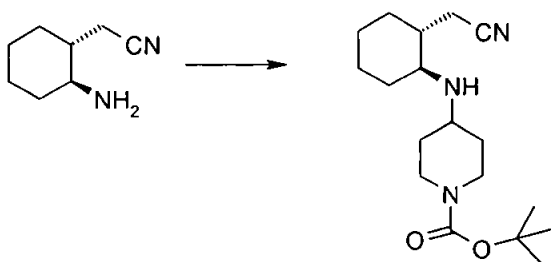
- El crudo de {(1S,2S)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]ciclohexil}metil metanosulfonato (1.8 g) fue disuelto en DMSO seco y cianuro de potasio fue añadido y la mezcla fue luego calentada a 90 °C bajo N₂ durante 4 horas. La mezcla fue enfriada y luego vertida en agua (50 mL) y extraída con éter (30 mLx3). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera y concentradas al vacío para proporcionar el compuesto del título.

- 10 Paso C: La preparación de [(1R,2S)-2-aminociclohexil]acetonitrilo



- El crudo de *tert*-butil [(1S,2R)-2-cianometil]ciclohexil]carbamato fue disuelto en diclorometano (10 mL) y ácido trifluoroacético (2 mL) fue añadido. La mezcla fue agitada durante 2 horas y concentrada al vacío para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo. La mezcla fue luego convertida a base libre mediante tratamiento final con MP carbonato (1.1 g).

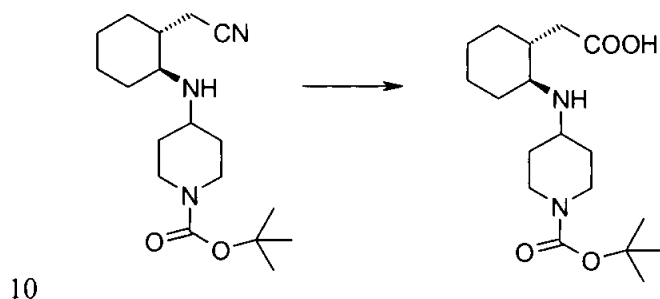
- 20 Paso D: La preparación de *tert*-butil 4-[(1S,2R)-2-(cianometil)ciclohexil]amino}piperidina-1-carboxilato



- 25 [(1R,2S)-2-aminociclohexil]acetonitrilo (1.1 g) fue disuelto en MeOH (10 mL) y metóxido de sodio (0.45 mL) fue añadido. La mezcla fue agitada durante 15 minutos luego *tert*-butil 4-oxopiperidina-1-carboxilato (0.85 g, 4.27 mmol) fue añadido. Una solución que contiene cianoborohidruro de sodio (0.36 g, 5.22 mmol) y cloruro de zinc (0.35 g, 2.60

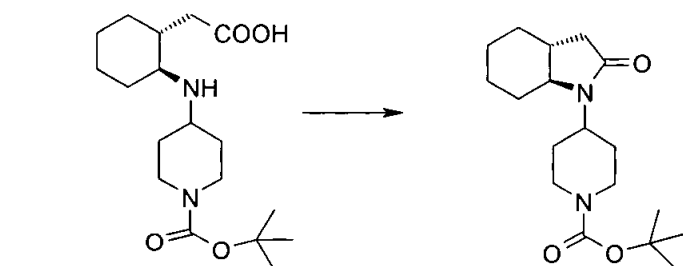
mmol) en MeOH (2 mL) fue luego añadida en forma de gotas y la mezcla agitada a temperatura ambiente. El solvente fue luego eliminado a presión reducida y el residuo fue diluido en diclorometano y fue lavado con NaOH 1N y salmuera. El crudo fue purificado por LCMS prep. a pH alto para proporcionar 0.6 g del compuesto del título. MS (M+1): 322.27

Paso E: La preparación de ácido ((1*R*,2*S*)-2-[[1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]amino]ciclohexil)acético



Tert-butil 4-[[[(1*S*,2*R*)-2-(cianometil)ciclohexil]amino]piperidina-1-carboxilato (90 mg, 0.28 mmol) fue disuelto en etanol (1 mL) y NaOH 1N fue luego añadido y fue calentado a 80 C durante 3 horas. Más NaOH 1N (1 mL) fue añadido y la mezcla agitada a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla fue concentrada al vacío y disuelta en agua (1 mL). Acidificada hasta pH 3-4 con HCl 2N y la mezcla fue luego concentrada al vacío. Metanol fue añadido, el precipitado filtrado y el filtrado fue concentrado al vacío para proporcionar el compuesto del título. MS (M+1): 341.3

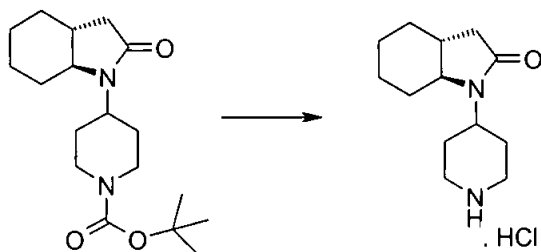
20 Paso F: La preparación de *tert*-butil 4-[(3*aR*, 7*aS*)-2-oxooctahidro-1*H*-indol-1-il]piperidina-1-carboxilato



Ácido ((1*R*,2*S*)-2-[[1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]amino]ciclohexil) acético fue disuelto en DMF (3 mL) y diisopropil etilamina (50 uL) y HATU (0.1 g, 0.26 mmol) fue luego añadida y la mezcla agitada a temperatura ambiente durante la noche. El solvente fue luego eliminado a presión reducida y la mezcla fue diluida en diclorometano. Lavada

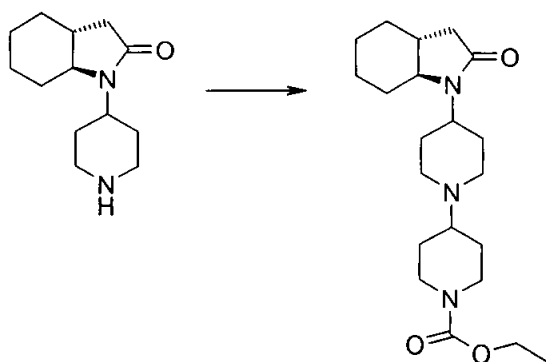
con NaOH 1N y con salmuera y el solvente fue luego eliminado a presión reducida para dar el compuesto del título. MS (M+1): 323.24

5 Paso G: La preparación de (3aR, 7aS)-1-piperidin-4-il-octahidro-2H-indol-2-ona



10 *tert*-butil 4-[(3aR, 7aS)-2-oxooctahidro-1H-indol-1-il]piperidina-1-carboxilato fue disuelto en MeOH (25 mL) y 4M HCl/dioxano (5 mL) fue añadido. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente, luego concentrada al vacío para dar el compuesto del título. MS (M+1): 223.26

15 Paso H: La preparación de etil 4-[(3aR, 7aS)-2-oxooctahidro-1H-indol-1-il]-1,4'-bipiperidina-1'-carboxilato

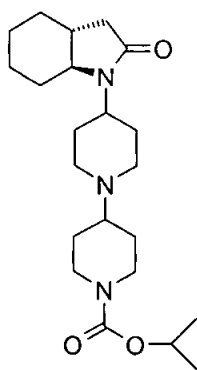


20 El crudo de (3aR)-1-piperidin-4-il-octahidro-2H-indol-2-ona (110 mg) fue disuelto en MeOH (3 mL) y metóxido de sodio (25 μ L) fue añadido seguido por etil 4-oxopiperidina-1-carboxilato (77 μ L, 0.5 mmol). Una solución de cianoborohidruro de sodio (35 mg, 0.5 mmol) y cloruro de zinc (29 mg, 0.25 mmol) en MeOH (1 mL) fue añadida en forma de gotas a temperatura ambiente y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. El solvente fue luego eliminado a presión reducida y el residuo disuelto en
25 diclorometano (60 mL). Lavado con NaOH 1N (5 mL) y salmuera, secado y concentrado al vacío. El residuo fue purificado por LCMS prep. a pH alto para proporcionar el

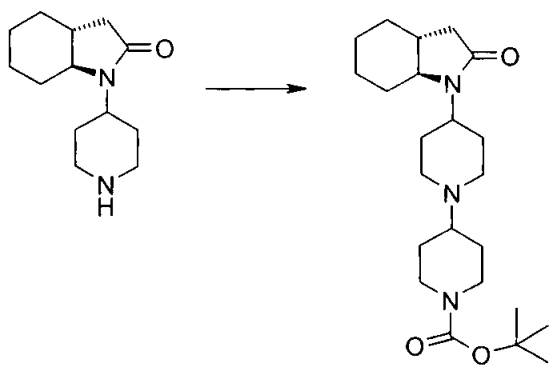
compuesto del título. ^1H NMR (400 MHz, METANOL- D_4): δ ppm 1.24 (t, $J=6.45$ Hz, 3 H), 1.27 – 1.49 (m, 6 H), 1.62 (d, $J=12.50$ Hz, 2 H), 1.55 – 1.73 (m, 1 H), 1.78 (d, $J=9.77$ Hz, 1 H), 1.82 – 2.17 (m, 7 H), 2.18 – 2.33 (m, 3 H), 2.33 – 2.43 (m, 1 H), 2.49 (t, $J=12.11$ Hz, 1 H), 2.69 – 2.86 (m, 2 H), 3.02 (t, $J=10.94$ Hz, 2 H), 3.12 (t, $J=10.16$ Hz, 1 H), 3.72 – 3.85 (m, 1 H), 4.09 (q, $J=7.03$ Hz, 2 H), 4.16 (d, $J=12.89$ Hz, 2 H). MS ($M+1$): 378.3

Ejemplo 88: Isopropil 4-[(3aR,7aS)-2-oxooctahidro-1H-indol-1-il]-1,4'-bipiperidina-1'-carboxilato

10



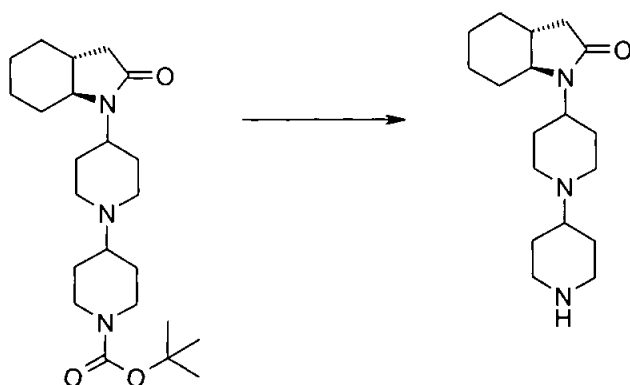
Paso A: La preparación de *tert*-butil 4-[(3aR,7aS)-2-oxooctahidro-1H-indol-1-il]-1,4'-bipiperidina-1'-carboxilato



15

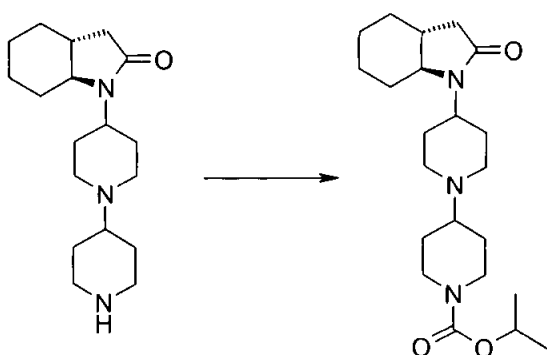
tert-butil 4-[(3aR,7aS)-2-oxooctahidro-1H-indol-1-il]-1,4'-bipiperidina-1'-carboxilato fue preparado siguiendo el procedimiento de afinación reductora similar al descrito en el Ejemplo 87, Paso H.

Paso B: La preparación de (3aR,7aS)-1-(1,4'-bipiperidin-4-il)octahidro-2H-indol-2-ona



A una solución de *tert*-butil 4-[(3aR,7aS)-2-oxooctahidro-1H-indol-1-il]-1,4'-bipiperidina-1'-carboxilato (180 mg, 0.44 mmol) en MeOH (3 mL) fue añadido HCl 4M (1 mL) y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente. Los solventes fueron luego eliminados a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (120 mg). Ms (M+1): 306.3

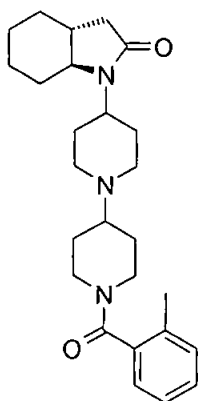
10 Paso C: La preparación de isopropil 4-[(3aR,7aS)-2-oxooctahidro-1H-indol-1-il]-1,4'-bipiperidina-1'-carboxilato



15 Siguiendo el procedimiento similar al del Ejemplo 82, el compuesto del título fue preparado a partir de (3aR,7aS)-1-(1,4'-bipiperidin-4-il)octahidro-2H-indol-2-ona e isopropil cloroformato. ¹H NMR (400 MHz, METANOL-D₄) Sal de HCl: δ ppm 1.24 (d, J=5.86 Hz, 6 H), 1.27 – 1.53 (m, 4 H), 1.53 – 1.83 (m, 4 H), 1.84 – 2.00 (m, 4 H), 2.04 – 2.17 (m, 3 H), 2.26 (d, J=6.64 Hz, 1 H), 2.28 – 2.37 (m, 1 H), 2.35 – 2.68 (m, 2 H), 2.74 – 2.95 (m, 2 H), 3.03 – 3.23 (m, 3 H), 3.34 – 3.46 (m, 1 H), 3.60 (d, J=12.89 Hz, 2 H), 3.78 – 3.94 (m, 1 H), 4.29 (d, J=14.06 Hz, 2 H), 4.76 – 4.88 (m, 1 H). MS (M+1): 392.3

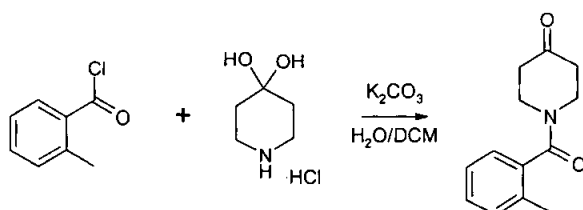
20

Ejemplo 89: (3aR,7aS)-1-[1'-(2-metilbenzoil)-1,4'-bipiperidin-4-il]octahidro-2H-indol-2-ona



5

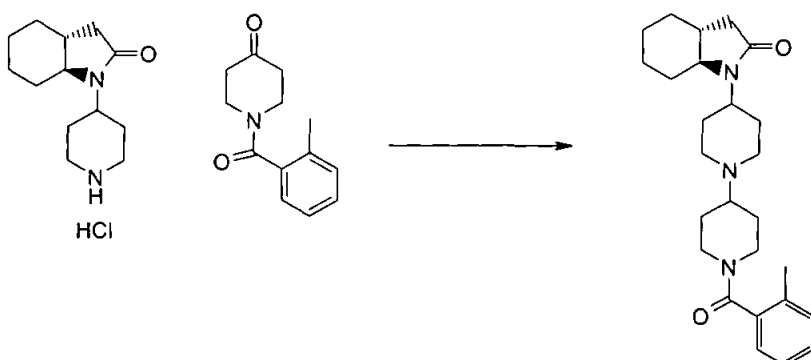
Paso A: La preparación de 1-(2-metilbenzoil)piperidin-4-ona



A una solución de 2-metilbenzoil cloruro (800 mg, 5.2 mmol) en 5 mL de DICLOROMETANO fue añadida una mezcla de sal de piperidina-4,4'-diol hidrocloreuro (800 mg, 5.2 mmol) y carbonato de potasio (716 mg, 5.2 mmol) en 5 mL de H₂O y agitada a temperatura ambiente durante 2 horas. Las capas fueron separadas y la capa acuosa fue extraída con diclorometano (3 x 10 mL). Las capas orgánicas fueron combinadas, secadas, filtradas y el filtrado fue concentrado al vacío para dar el compuesto del título (1.2 g) como un aceite amarillo claro. MS (M+1): 218.0

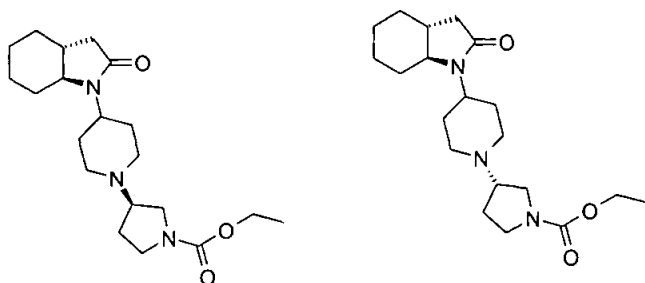
15

Paso B: La preparación de (3aR,7aS)-1-[1'-(2-metilbenzoil)-1,4'-bipiperidin-4-il]octahidro-2H-indol-2-ona

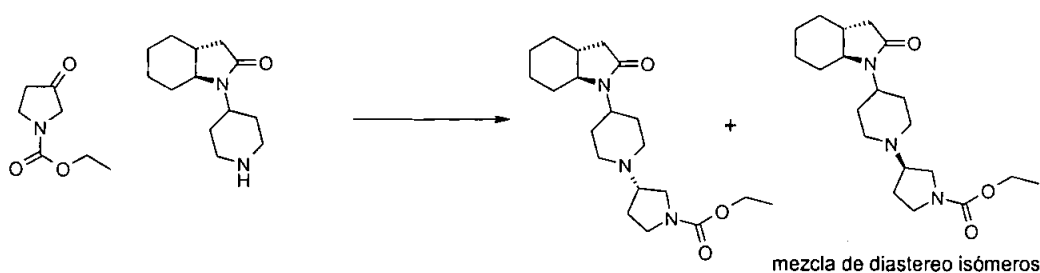


A una solución de (3aR,7aS)-1-piperidin-4-iloctahidro-2H-indol-2-ona hidrocloreto (70 mg, 0.27 mmol) en MeOH (4 mL) fue añadido metóxido de sodio (62 µl, 0.27 mmol) seguido por 1-(2-metilbenzoil)piperidin-4-ona (60 mg, 0.27 mmol) y la mezcla fue
 5 agitada a temperatura ambiente durante 10 minutos. Una solución que contiene cianoborohidruro de sodio (28 mg, 0.41 mmol) y cloruro de zinc (18 mg, 0.13 mmol) en MeOH (1 mL) fue luego añadida y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. La reacción fue apagada con agua y los solventes fueron eliminados a presión reducida. La mezcla fue diluida en diclorometano (30 mL) y NaOH 1N (7 mL) fue
 10 añadido. Las fases fueron separadas y la fase acuosa fue extraída con diclorometano (2x20 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas y concentradas al vacío. El compuesto crudo fue purificado por LCMS prep. a pH alto (40–60%) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (37 mg, 37%). ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D): δ ppm 1.12 – 1.41 (m, 5 H), 1.42 – 1.54 (m, 1 H), 1.54 – 1.70 (m, 4 H), 1.70 – 1.99 (m, 7 H), 2.11 – 2.39 (m, 4 H), 2.23 (s, 3 H), 2.39 – 2.55 (m, 1 H), 2.72 (t, J=12.50 Hz, 1 H), 2.78 – 3.07 (m, 4 H), 3.48 (d, J=12.11 Hz, 1 H), 3.83 – 4.01 (m, 1 H),
 15 4.80 (d, J=12.50 Hz, 1 H), 7.01 – 7.28 (m, 4 H). MS (M+1): 424.2

Ejemplo 90 y 91: Etil (3S)-3-{4-[(3aR,7aS)-2-oxooctahidro-1H-indol-1-il]piperidin-1-il}pirrolidina-1-carboxilato y etil (3R)-3-{4-[(3aR,7aS)-2-oxooctahidro-1H-indol-1-il]piperidin-1-il}pirrolidina-1-carboxilato



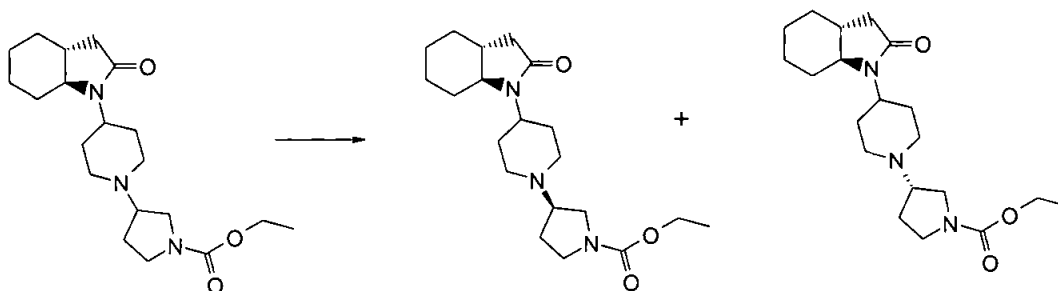
Paso A: La preparación de la mezcla de dos diastereómeros:



- 5 (3aR,7aS)-1-(piperidin-4-yl)hexahydro-1H-indol-2(3H)-ona (0.38 g, 1.44 mmol) fue disuelto en MeOH (5 ml) y trietilamina (0.200 ml, 1.44 mmol) fue añadido seguido por 1-N-etoxicarbonil-3-pirrolidinona (0.226 g, 1.44 mmol). Después de 15 minutos una solución de cianoborohidruro de sodio (0.135 g, 2.15 mmol) y cloruro de zinc (0.098 g, 0.72 mmol) en metanol (1ml) fue añadido en forma de gotas a temperatura ambiente. La
- 10 mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. El solvente fue luego eliminado a presión reducida y el residuo fue diluido en diclorometano (60 mL) y lavado con NaOH 1N (10 mL) seguido por salmuera (5 mL) y concentrado a presión reducida. El crudo fue luego purificado usando LCMS prep. a pH alto para proporcionar la mezcla de dos enantiómeros (0.15 g). MS (M+1): 364.26

15

Paso B: Separación de diastereómeros por HPLC quiral



20

La mezcla de dos diastereo isómeros fue purificada por HPLC quiral AD 30 % de isopropanol (ChiralPak AD, 21 x 250 mm, 20 μ m tamaño de partículas) para proporcionar los diastereoisómeros puros como el Isómero 1 e Isómero 2 como sólidos blancos.

25

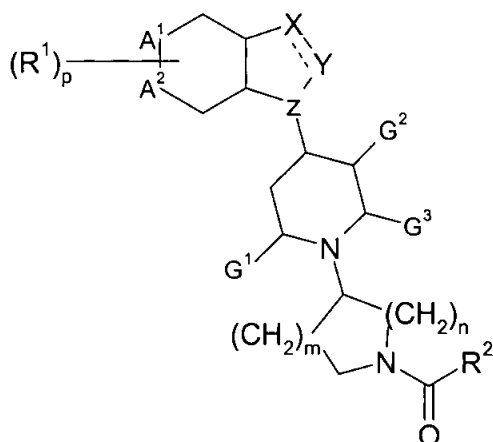
Isómero 1: HPLC Tiempo de retención = 8.75 min (40% de isopropanol, ChiralPak AD, 4.6 x 250 mm, 20 μ m tamaño de partículas). ^1H NMR (400 MHz, $\text{ClO}_2\text{FORMO}-\text{D}$) δ ppm 1.07 – 1.45 (m, 3 H), 1.22 (t, J=7.23 Hz, 3 H), 1.50 – 2.17 (m, 13 H), 2.30 (d, J=6.64

Hz, 1 H), 2.33 (d, J=6.64 Hz, 1 H), 2.62 – 2.88 (m, 2 H), 2.92 – 3.12 (m, 3 H), 3.18 – 3.35 (m, 1 H), 3.50 (t, J=9.57 Hz, 1 H), 3.53 – 3.64 (m, 1 H), 3.64 – 3.73 (m, 1 H), 3.87 – 4.02 (m, 1 H), 4.09 (q, J=7.03 Hz, 2 H). Ms (M+1): 364.26.

- 5 Isómero 2: HPLC Tiempo de retención = 15.53 min (40% de isopropanol, ChiralPak AD, 4.6 x 250 mm, 20 µm tamaño de partículas). ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D): δ ppm 1.12 – 1.46 (m, 3 H), 1.21 (t, J=7.23 Hz, 3 H), 1.49 – 2.15 (m, 13 H), 2.29 (d, J=6.64 Hz, 1 H), 2.33 (d, J=6.25 Hz, 1 H), 2.63 – 2.81 (m, 2 H), 2.80 – 3.02 (m, 2 H), 3.06 (q, J=9.11 Hz, 1 H), 3.19 – 3.37 (m, 1 H), 3.49 (t, J=9.77 Hz, 1 H), 3.32 – 3.63 (m, 1 H), 3.64
10 – 3.72 (m, 1 H), 3.85 – 4.00 (m, 1 H), 4.08 (q, J=7.03 Hz, 2 H). MS (M+1): 364.26.

Lo que se reivindica es:

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



5

I

donde

A¹ y A² son independientemente seleccionados de -CH₂-, -CH(R)-, -N(R)-, y -O-;

- G¹, G² y G³ son independientemente seleccionados de hidrógeno, halógeno, C₁-
 10 alquil, C₁-6alcoxi, hidroxí-C₁-6alquil, -CH₂-OR, C₁-6alquil halogenado, -CONR²; o dos cualesquiera de G¹, G² y G³ están unidos para formar un puente C₁-4alquileno y el otro de G¹, G² y G³ es independientemente seleccionado de hidrógeno, halógeno, C₁-6alquil, C₁-6alcoxi, hidroxí-C₁-6alquil, -CH₂-OR, C₁-6alquil halogenado, -C(=O)NR₂;

- R¹ es independientemente seleccionado de hidrógeno, halógeno, C₁-6alquil, C₂-
 15 alquenil, -CN, -C(=O)-OR, -C(=O)-NR₂, hidroxí, y C₁-6alcoxi;

- 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, C₃-5heterocicloalquil, C₆-10aril-C₁-3alcoxi, C₆-10aril-C₁-3alquil, C₂-9heteroaril-C₁-3alcoxi, C₂-9heteroaril-C₁-3alquil, C₃-5heterocicloalquil-C₁-3alcoxi, C₃-
 20 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 opcionalmente sustituidos con uno o más grupos
 25 seleccionados de fenil, C₃-6cicloalquil, C₂-5heterocicloalquil, C₂-5heteroaril, -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 $-C(=O)-NR_2$;

p es 1, 2, 3 ó 4; m es 0, 1, ó 2; n es 1, 2;

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

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

10

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

R² es seleccionado de hidrógeno, C₁₋₆alquil, C₃₋₆cicloalquil, C₃₋₆cicloalcoxi, C₃₋₆cicloalquil-C₁₋₃alcoxi, C₂₋₅heterocicloalquil, C₂₋₅heterocicloalquil-C₁₋₃alquil, fenil, bencil, C₂₋₉heteroaril, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alquilamino, di-C₁₋₆alquilamino y benciloxi, donde dichos C₁₋₆alquil, C₃₋₆cicloalquil, C₃₋₆cicloalcoxi, C₃₋₆cicloalquil-C₁₋₃alcoxi, C₂₋₅heterocicloalquil, C₂₋₅heterocicloalquil-C₁₋₃alquil, fenil, bencil, C₂₋₉heteroaril, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alquilamino, di-C₁₋₆alquilamino y benciloxi son opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados de amino, halógeno, fenil, morfolinil, C₃₋₆cicloalquil, C₁₋₆alquil, hidroxil, C₁₋₆alcoxi y -CN.

20

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

R² es seleccionado de hidrógeno, C₁₋₆alquil, C₁₋₄alcoxi, C₁₋₄alquilamino, di-C₁₋₄alquilamino, C₃₋₆cicloalquil, pirrolidinil, tienil, furil, quinolinil, dihidrobenzofuranil, pirrolil, 2-oxopirrolidinil-C₁₋₃alquil, fenil, bencil, piperdinil, azetidil y benciloxi, donde dichos C₁₋₆alquil, C₁₋₄alcoxi, C₁₋₄alquilamino, di-C₁₋₄alquilamino, C₃₋₆cicloalquil, pirrolidinil, furil, quinolinil, dihidrobenzofuranil, pirrolil, 2-oxopirrolidinil-C₁₋₃alquil, fenil, bencil, piperdinil, azetidil y benciloxi son opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados de amino, halógeno, fenil, morfolinil, C₃₋₆cicloalquil, C₁₋₆alquil, hidroxil, C₁₋₆alcoxi y -CN.

25

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

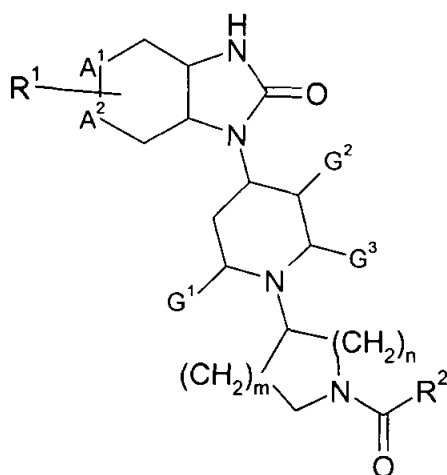
R² es seleccionado de metil, etil, n-propil, isopropil, butil, 4-heptil, 2-metil-1-propil, bencil, fenil, tienil, furil, quinolinil, dihidrobenzofuranil, pirrolil, 2-oxopirrolidinil-etil, metoxi, etoxi, benciloxi, t-butoxi, ciclopentil, ciclohexil, pirrolidinil, piperdinil, azetidil, metilamino, y etilamino, los cuales son opcionalmente sustituidos por uno o más grupos

seleccionados de amino, halógeno, fenil, morfolinil, C₃₋₆cicloalquil, C₁₋₆alquil, hidroxi, C₁₋₆alcoxi y -CN.

5. Un compuesto como el reivindicado en la reivindicación 1, donde
- 5 R¹ es seleccionado de hidrógeno, halógeno, metil, etil, -CN, -C(=O)-NH₂, -CO₂CH₃, -CO₂H, hidroxi y metoxi.
6. Un compuesto como el reivindicado en la reivindicación 1, donde R¹ es hidrógeno.
- 10 7. Un compuesto como el reivindicado en la reivindicación 1, donde p es 1.
8. Un compuesto como el reivindicado en la reivindicación 1, donde m, n es 1.
- 15 9. Un compuesto como el reivindicado en la reivindicación 1, donde m es 1 y n es 2.
10. Un compuesto como el reivindicado en la reivindicación 1, donde Z es seleccionado de N, C y CH.
- 20 11. Un compuesto como el reivindicado en la reivindicación 1, donde Y es seleccionado de N y C(=O).
12. Un compuesto como el reivindicado en la reivindicación 1, donde X es seleccionado de NH y N-R, donde R es hidrógeno, C₂₋₃alquenil o C₁₋₃alquil.
- 25 13. Un compuesto como el reivindicado en la reivindicación 1, donde A¹ y A² son independientemente seleccionados de -CH₂- y -N(R)-, donde cada R es independientemente hidrógeno o C₁₋₆alquil.
- 30 14. Un compuesto como el reivindicado en la reivindicación 1, uno de A¹ y A² es -CH₂-; y el otro de A¹ y A² es -N(R)-.
15. Un compuesto como el reivindicado en la reivindicación 1, A¹ y A² son -CH₂-.
- 35 16. Un compuesto como el reivindicado en la reivindicación 1, G¹, G² y G³ son independientemente seleccionados de hidrógeno, halógeno, C₁₋₆alquil, C₁₋₆alcoxi,

hidroxi-C₁₋₆alquil, -CH₂-OR, C₁₋₆alquil halogenado, -C(=O)NR₂; donde cada R es independientemente hidrógeno o C₁₋₆alquil.

17. Un compuesto como el reivindicado en la reivindicación 1, G¹, G² y G³ son
5 independientemente seleccionados de hidrógeno, fluoro, C₁₋₆alquil, C₁₋₆alcoxi, hidroxi-
metil, -CH₂-OR, trifluorometil, -C(=O)NR₂; donde cada R es independientemente
hidrógeno o C₁₋₃alquil.
18. Un compuesto como el reivindicado en la reivindicación 1, dos cualesquiera de
10 G¹, G² y G³ están unidos para formar un puente C₁₋₄alquileo y el otro de G¹, G² y G³ es
seleccionado de hidrógeno, halógeno, C₁₋₆alquil, C₁₋₆alcoxi, hidroxi-C₁₋₆alquil, -CH₂-
OR, C₁₋₆alquil halogenado, -C(=O)NR₂; donde cada R es independientemente
hidrógeno o C₁₋₆alquil.
- 15 19. Un compuesto como el reivindicado en la reivindicación 1, G¹ y G³ están unidos
para formar un puente C₂₋₄alquileo; y G² es seleccionado de hidrógeno, fluoro, C₁₋₆
alquil, C₁₋₆alcoxi, hidroxi-metil, -CH₂-OR, trifluorometil, -C(=O)NR₂; donde cada R es
independientemente hidrógeno o C₁₋₃alquil.
- 20 20. Un compuesto como el reivindicado en la reivindicación 1, G¹ y G² están unidos
para formar un puente C₁₋₃alquileo; y G³ es seleccionado de hidrógeno, fluoro, C₁₋₆
alquil, C₁₋₆alcoxi, hidroxi-metil, -CH₂-OR, trifluorometil, -C(=O)NR₂; donde cada R es
independientemente hidrógeno o C₁₋₃alquil.
- 25 21. Un compuesto de fórmula II, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
diastereómero, enantiómero, o mezcla de los mismos:



II

donde

5 A^1 y A^2 son independientemente seleccionados de $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{R})-$, $-\text{N}(\text{R})-$, y $-\text{O}-$;

G^1 , G^2 y G^3 son independientemente seleccionados de hidrógeno, halógeno, C_{1-6} alquil, C_{1-6} alcoxi, hidroxi- C_{1-6} alquil, $-\text{CH}_2-\text{OR}$, C_{1-6} alquil halogenado, $-\text{CONR}^2$; o dos cualesquiera de G^1 , G^2 y G^3 están unidos para formar un puente C_{1-4} alquileo y el otro de G^1 , G^2 y G^3 es seleccionado de hidrógeno, halógeno, C_{1-6} alquil, C_{1-6} alcoxi, hidroxi-
10 C_{1-6} alquil, $-\text{CH}_2-\text{OR}$, C_{1-6} alquil halogenado, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_2$;

R^1 es independientemente seleccionado de hidrógeno, halógeno, C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenoil, $-\text{CN}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}_2$, hidroxi, y C_{1-6} alcoxi;

R^2 es seleccionado de hidrógeno, C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenoil, 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,
15 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} alquenoil, C_{1-6} alquil-
20 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 fenil, C_{3-6} cicloalquil, C_{2-5} heterocicloalquil, C_{2-5} heteroaril, $-\text{CN}$, $-\text{SR}$, $-\text{OR}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_p-\text{OR}$, R , $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}$, $-\text{CO}_2\text{R}$, $-\text{SO}_2\text{R}$, $-\text{SO}_2\text{NR}_2$, halógeno, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}_2$, $-(\text{CH}_2)_p\text{NR}_2$, y $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}_2$;

25 m es 0, 1, ó 2; n es 1, 2; y

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

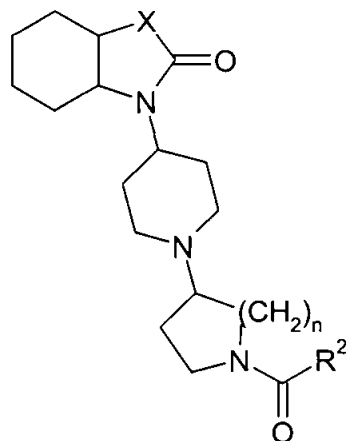
22. Un compuesto como el reivindicado en la reivindicación 21, donde R² es
5 seleccionado de hidrógeno, C₁₋₆alquil, C₃₋₆cicloalquil, C₃₋₆cicloalcoxi, C₃₋₆cicloalquil-C₁₋₃alcoxi, C₂₋₅heterocicloalquil, C₂₋₅heterocicloalquil-C₁₋₃alquil, fenil, bencil, C₂₋₉heteroaril, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alquilamino, di-C₁₋₆alquilamino y benciloxi, donde dichos C₁₋₆alquil, C₃₋₆cicloalquil, C₃₋₆cicloalcoxi, C₃₋₆cicloalquil-C₁₋₃alcoxi, C₂₋₅heterocicloalquil, C₂₋₅heterocicloalquil-C₁₋₃alquil, fenil, bencil, C₂₋₉heteroaril, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alquilamino, di-
10 C₁₋₆alquilamino y benciloxi son opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados de amino, halógeno, fenil, morfolinil, C₃₋₆cicloalquil, C₁₋₆alquil, hidroxi, C₁₋₆alcoxi y -CN.
23. Un compuesto como el reivindicado en la reivindicación 21, donde R² es
15 seleccionado de hidrógeno, C₁₋₆alquil, C₁₋₄alcoxi, C₁₋₄alquilamino, di-C₁₋₄alquilamino, C₃₋₆cicloalquil, pirrolidinil, tienil, furil, quinolinil, dihidrobenzofuranil, pirrolil, 2-oxopirrolidinil-C₁₋₃alquil, fenil, bencil, piperdinil, azetidinil y benciloxi, donde dichos C₁₋₆alquil, C₁₋₄alcoxi, C₁₋₄alquilamino, di-C₁₋₄alquilamino, C₃₋₆cicloalquil, pirrolidinil, furil, quinolinil, dihidrobenzofuranil, pirrolil, 2-oxopirrolidinil-C₁₋₃alquil, fenil, bencil, piperdinil, azetidinil y benciloxi son opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados
20 de amino, halógeno, fenil, morfolinil, C₃₋₆cicloalquil, C₁₋₆alquil, hidroxi, C₁₋₆alcoxi y -CN.
24. Un compuesto como el reivindicado en la reivindicación 21, donde R² es
seleccionado de metil, etil, n-propil, isopropil, butil, 4-heptil, 2-metil-1-propil, bencil,
25 fenil, tienil, furil, quinolinil, dihidrobenzofuranil, pirrolil, 2-oxopirrolidinil-etil, metoxi, etoxi, benciloxi, t-butoxi, ciclopentil, ciclohexil, pirrolidinil, piperdinil, azetidinil, metilamino, y etilamino, los cuales son opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados de amino, halógeno, fenil, morfolinil, C₃₋₆cicloalquil, C₁₋₆alquil, hidroxi, C₁₋₆alcoxi y -CN.
- 30 25. Un compuesto como el reivindicado en la reivindicación 21, donde R¹ de fórmula II es seleccionado de hidrógeno, halógeno, metil, etil, -CN, -C(=O)-NH₂, -CO₂CH₃, -CO₂H, hidroxi y metoxi.
26. Un compuesto como el reivindicado en la reivindicación 21, donde R¹ es
35 hidrógeno.

27. Un compuesto como el reivindicado en la reivindicación 21, donde m, n es 1.
28. Un compuesto como el reivindicado en la reivindicación 21, donde m es 1 y n es
5 2.
29. Un compuesto como el reivindicado en la reivindicación 21, donde A¹ y A² son
independientemente seleccionados de -CH₂- y -N(R)-, donde cada R es
independientemente hidrógeno o C₁₋₆alquil.
- 10 30. Un compuesto como el reivindicado en la reivindicación 21, uno de A¹ y A² es
-CH₂-; y el otro de A¹ y A² es -N(R)-.
31. Un compuesto como el reivindicado en la reivindicación 21, A¹ y A² son -CH₂-.
- 15 32. Un compuesto como el reivindicado en la reivindicación 21, G¹, G² y G³ son
independientemente seleccionados de hidrógeno, halógeno, C₁₋₆alquil, C₁₋₆alcoxi,
hidroxi-C₁₋₆alquil, -CH₂-OR, C₁₋₆alquil halogenado, -C(=O)NR₂; donde cada R es
independientemente hidrógeno o C₁₋₆alquil.
- 20 33. Un compuesto como el reivindicado en la reivindicación 21, G¹, G² y G³ son
independientemente seleccionados de hidrógeno, fluoro, C₁₋₆alquil, C₁₋₆alcoxi, hidroxi-
metil, -CH₂-OR, trifluorometil, -C(=O)NR₂; donde cada R es independientemente
hidrógeno o C₁₋₃alquil.
- 25 34. Un compuesto como el reivindicado en la reivindicación 21, dos cualesquiera de
G¹, G² y G³ están unidos para formar un puente C₁₋₄alquileo y el otro de G¹, G² y G³ es
seleccionado de hidrógeno, halógeno, C₁₋₆alquil, C₁₋₆alcoxi, hidroxi-C₁₋₆alquil, -CH₂-
OR, C₁₋₆alquil halogenado, -C(=O)NR₂; donde cada R es independientemente
30 hidrógeno o C₁₋₆alquil.
- 35 35. Un compuesto como el reivindicado en la reivindicación 21, G¹ y G³ están unidos
para formar un puente C₂₋₄alquileo; y G² es seleccionado de hidrógeno, fluoro, C₁₋₆
alquil, C₁₋₆alcoxi, hidroxi-metil, -CH₂-OR, trifluorometil, -C(=O)NR₂; donde cada R es
independientemente hidrógeno o C₁₋₃alquil.

36. Un compuesto como el reivindicado en la reivindicación 21, G^1 y G^2 están unidos para formar un puente C_{1-3} alquileo; y G^3 es seleccionado de hidrógeno, fluro, C_{1-6} alquil, C_{1-6} alcoxi, hidroxi-metil, $-CH_2-OR$, trifluorometil, $-C(=O)NR_2$; donde cada R es independientemente hidrógeno o C_{1-3} alquil.

5

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

**IA**

10 donde

R^2 es seleccionado de hidrógeno, C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenoil, 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} alquenoil, 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

15 seleccionados de fenil, C_{3-6} cicloalquil, C_{2-5} heterocicloalquil, C_{2-5} heteroaril, $-CN$, $-SR$, $-OR$, $-O(CH_2)_p-OR$, R, $-C(=O)-R$, $-CO_2R$, $-SO_2R$, $-SO_2NR_2$, halógeno, $-NO_2$, $-NR_2$, $-(CH_2)_pNR_2$, y $-C(=O)-NR_2$;

p es 1, 2, 3 ó 4; n es 1, 2;

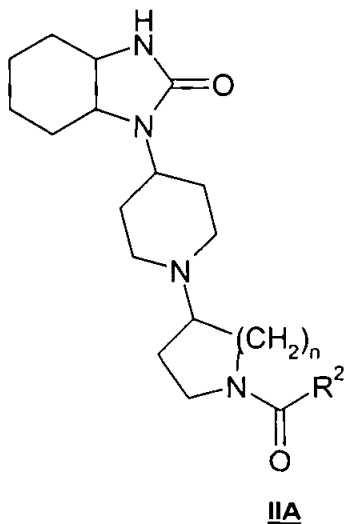
25 X, es independientemente seleccionado de NH, N-R, CH_2CHR , y CRR' ; y

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

38. Un compuesto como el reivindicado en la reivindicación 37, donde
5 R² es seleccionado de hidrógeno, C₁₋₆alquil, C₃₋₆cicloalquil, C₃₋₆cicloalcoxi, C₃₋₆cicloalquil-C₁₋₃alcoxi, C₂₋₅heterocicloalquil, C₂₋₅heterocicloalquil-C₁₋₃alquil, fenil, bencil, C₂₋₉heteroaril, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alquilamino, di-C₁₋₆alquilamino y benciloxi, donde dichos C₁₋₆alquil, C₃₋₆cicloalquil, C₃₋₆cicloalcoxi, C₃₋₆cicloalquil-C₁₋₃alcoxi, C₂₋₅heterocicloalquil, C₂₋₅heterocicloalquil-C₁₋₃alquil, fenil, bencil, C₂₋₉heteroaril, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alquilamino,
10 di-C₁₋₆alquilamino y benciloxi son opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados de amino, halógeno, fenil, morfolinil, C₃₋₆cicloalquil, C₁₋₆alquil, hidroxi, C₁₋₆alcoxi y -CN.
39. Un compuesto como el reivindicado en la reivindicación 37, donde
15 R² es seleccionado de hidrógeno, C₁₋₆alquil, C₁₋₄alcoxi, C₁₋₄alquilamino, di-C₁₋₄alquilamino, C₃₋₆cicloalquil, pirrolidinil, tienil, furil, quinolinil, dihidrobenzofuranil, pirrolil, 2-oxopirrolidinil-C₁₋₃alquil, fenil, bencil, piperdinil, azetidinil y benciloxi, donde dichos C₁₋₆alquil, C₁₋₄alcoxi, C₁₋₄alquilamino, di-C₁₋₄alquilamino, C₃₋₆cicloalquil, pirrolidinil, furil, quinolinil, dihidrobenzofuranil, pirrolil, 2-oxopirrolidinil-C₁₋₃alquil, fenil, bencil, piperdinil,
20 azetidinil y benciloxi son opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados de amino, halógeno, fenil, morfolinil, C₃₋₆cicloalquil, C₁₋₆alquil, hidroxi, C₁₋₆alcoxi y -CN.
40. Un compuesto como el reivindicado en la reivindicación 37, donde
R² es seleccionado de metil, etil, n-propil, isopropil, n-butil, isobutil, tertbutil, 4-
25 heptil, 2-metil-1-propil, bencil, fenil, tienil, furil, quinolinil, dihidrobenzofuranil, pirrolil, 2-oxopirrolidinil-etil, metoxi, etoxi, isopropoxi, propoxi, benciloxi, t-butoxi, isopropenoxi, isobutoxi, C₃₋₆cicloalcoxi, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, pirrolidinil, piperdinil, azetidinil, metilamino, y etilamino, los cuales son opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados de amino, halógeno, fenil, morfolinil, CF₃, -C(=O) C₁₋₆alquil,
30 C₃₋₆cicloalquil, C₁₋₆alquil, hidroxi, C₁₋₆alcoxi y -CN.
41. Un compuesto como el reivindicado en la reivindicación 37, donde n es 1.
42. Un compuesto como el reivindicado en la reivindicación 37, donde n es 2.
35

43. Un compuesto como el reivindicado en la reivindicación 37, donde X es seleccionado de NH y N-R, donde R es hidrógeno, C₂₋₃alquenil o C₁₋₃alquil.

44. Un compuesto de fórmula IIA, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, diastereómero, enantiómero, o mezcla de los mismos:



donde

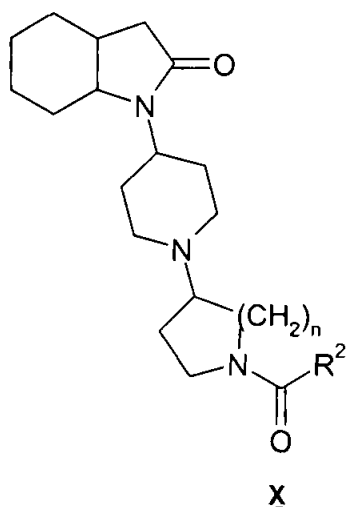
R² es seleccionado de hidrógeno, C₁₋₆alquil, C₂₋₆alquenil, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alquilamino, di-C₁₋₆alquilamino, C₆₋₁₀aril, C₆₋₁₀ariloxi, C₂₋₉heteroaril, C₂₋₉heteroariloxi, C₃₋₅heterocicloalquiloxi, C₃₋₅heterocicloalquil, C₆₋₁₀aril-C₁₋₃alcoxi, C₆₋₁₀aril-C₁₋₃alquil, C₂₋₉heteroaril-C₁₋₃alcoxi, C₂₋₉heteroaril-C₁₋₃alquil,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

p es 1, 2, 3 ó 4; n es 1, 2; y

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

45. Un compuesto como el reivindicado en la reivindicación 44, donde

- R^2 es seleccionado de hidrógeno, C_{1-6} alquil, C_{3-6} cicloalquil, C_{3-6} cicloalcoxi, C_{3-6} cicloalquil- C_{1-3} alcoxi, C_{2-5} heterocicloalquil, C_{2-5} heterocicloalquil- C_{1-3} alquil, fenil, bencil, C_{2-9} heteroaril, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilamino, di- C_{1-6} alquilamino y benciloxi, donde dichos C_{1-6} alquil, C_{3-6} cicloalquil, C_{3-6} cicloalcoxi, C_{3-6} cicloalquil- C_{1-3} alcoxi, C_{2-5} heterocicloalquil, C_{2-5} heterocicloalquil- C_{1-3} alquil, fenil, bencil, C_{2-9} heteroaril, 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, fenil, morfolinil, C_{3-6} cicloalquil, C_{1-6} alquil, hidroxil, C_{1-6} alcoxi y -CN.
- 10 46. Un compuesto como el reivindicado en la reivindicación 44, donde R^2 es seleccionado de hidrógeno, C_{1-6} alquil, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alquilamino, di- C_{1-4} alquilamino, C_{3-6} cicloalquil, pirrolidinil, tienil, furil, quinolinil, dihidrobenzofuranil, pirrolil, 2-oxopirrolidinil- C_{1-3} alquil, fenil, bencil, piperdinil, azetidil y benciloxi, donde dichos C_{1-6} alquil, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alquilamino, di- C_{1-4} alquilamino, C_{3-6} cicloalquil, pirrolidinil, furil, quinolinil, dihidrobenzofuranil, pirrolil, 2-oxopirrolidinil- C_{1-3} alquil, fenil, bencil, piperdinil, azetidil y benciloxi son opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados de amino, halógeno, fenil, morfolinil, C_{3-6} cicloalquil, C_{1-6} alquil, hidroxil, C_{1-6} alcoxi y -CN.
- 20 47. Un compuesto como el reivindicado en la reivindicación 44, donde R^2 es seleccionado de metil, etil, n-propil, isopropil, n-butil, isobutil, tertbutil, 4-heptil, 2-metil-1-propil, bencil, fenil, tienil, furil, quinolinil, dihidrobenzofuranil, pirrolil, 2-oxopirrolidinil-etil, metoxi, etoxi, isopropoxi, propoxi, benciloxi, t-butoxi, isopropenoxi, isobutoxi, C_{3-6} cicloalcoxi, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, pirrolidinil, piperdinil, azetidil, metilamino, y etilamino, los cuales son opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados de amino, halógeno, fenil, morfolinil, CF_3 , -C(=O) C_{1-6} alquil, C_{3-6} cicloalquil, C_{1-6} alquil, hidroxil, C_{1-6} alcoxi y -CN.
- 25 48. Un compuesto como el reivindicado en la reivindicación 44, donde n es 1.
- 30 49. Un compuesto como el reivindicado en la reivindicación 44, donde n es 2.
50. Un compuesto de fórmula X, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, diastereómero, enantiómero, o mezcla de los mismos:



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_{3-5} 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 fenil, C_{3-6} cicloalquil, C_{2-5} heterocicloalquil, C_{2-5} heteroaril, -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 $-C(=O)-NR_2$;

p es 1, 2, 3 ó 4; n es 1, 2; y

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

20

51. Un compuesto como el reivindicado en la reivindicación 50, donde

- R^2 es seleccionado de hidrógeno, C_{1-6} alquil, C_{3-6} cicloalquil, C_{3-6} cicloalcoxi, C_{3-6} cicloalquil- C_{1-3} alcoxi, C_{2-5} heterocicloalquil, C_{2-5} heterocicloalquil- C_{1-3} alquil, fenil, bencil, C_{2-9} heteroaril, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilamino, di- C_{1-6} alquilamino y benciloxi, donde dichos C_{1-6} alquil, C_{3-6} cicloalquil, C_{3-6} cicloalcoxi, C_{3-6} cicloalquil- C_{1-3} alcoxi, C_{2-5} heterocicloalquil, C_{2-5} heterocicloalquil- C_{1-3} alquil, fenil, bencil, C_{2-9} heteroaril, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilamino,

25

di-C₁₋₆alquilamino y benciloxi son opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados de amino, halógeno, fenil, morfolinil, C₃₋₆cicloalquil, C₁₋₆alquil, hidroxil, C₁₋₆alcoxi y -CN.

- 5 52. Un compuesto como el reivindicado en la reivindicación 50, donde
 R^2 es seleccionado de hidrógeno, C₁₋₆alquil, C₁₋₄alcoxi, C₁₋₄alquilamino, di-C₁₋₄alquilamino, C₃₋₆cicloalquil, pirrolidinil, tienil, furil, quinolinil, dihidrobenzofuranil, pirrolil, 2-oxopirrolidinil-C₁₋₃alquil, fenil, bencil, piperdinil, azetidil y benciloxi, donde dichos C₁₋₆alquil, C₁₋₄alcoxi, C₁₋₄alquilamino, di-C₁₋₄alquilamino, C₃₋₆cicloalquil, pirrolidinil, furil,
 10 quinolinil, dihidrobenzofuranil, pirrolil, 2-oxopirrolidinil-C₁₋₃alquil, fenil, bencil, piperdinil, azetidil y benciloxi son opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados de amino, halógeno, fenil, morfolinil, C₃₋₆cicloalquil, C₁₋₆alquil, hidroxil, C₁₋₆alcoxi y -CN.
53. Un compuesto como el reivindicado en la reivindicación 50, donde
 15 R^2 es seleccionado de metil, etil, n-propil, isopropil, n-butil, isobutil, tertbutil, 4-heptil, 2-metil-1-propil, bencil, fenil, tienil, furil, quinolinil, dihidrobenzofuranil, pirrolil, 2-oxopirrolidinil-etil, metoxi, etoxi, isopropoxi, propoxi, benciloxi, t-butoxi, isopropenoxi, isobutoxi, C₃₋₆cicloalcoxi, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, pirrolidinil, piperdinil, azetidil, metilamino, y etilamino, los cuales son opcionalmente sustituidos por uno o
 20 más grupos seleccionados de amino, halógeno, fenil, morfolinil, CF₃, -C(=O) C₁₋₆alquil, C₃₋₆cicloalquil, C₁₋₆alquil, hidroxil, C₁₋₆alcoxi y -CN.
54. Un compuesto como el reivindicado en la reivindicación 50, donde n es 1.
- 25 55. Un compuesto como el reivindicado en la reivindicación 50, donde n es 2.
56. Un compuesto seleccionado de
 Etil 4-[(*cis* (+/-))-2-oxooctahidro-1H-bencimidazol-1-il]-1,4'-bipiperidina-1'-carboxilato
 30 Etil 3-{4-[(*cis* (+/-))-2-oxooctahidro-1H-bencimidazol-1-il]piperidin-1-il}pirrolidina-1-carboxilato
 Etil 3-{4-[(*trans* (+/-))-2-oxooctahidro-1H-bencimidazol-1-il]piperidin-1-il}pirrolidina-1-carboxilato
 Bencil 3-{4-[(*trans* (+/-))-2-oxooctahidro-1H-bencimidazol-1-il]piperidin-1-il}pirrolidina-1-carboxilato
 35 il}pirrolidina-1-carboxilato

- Bencil 4-[*trans* (+/-)]-2-oxooctahidro-1*H*-bencimidazol-1-il]-1,4'-bipiperidina-1'-carboxilato
- Etil 4-[(3*aR*,7*aR*)-2-oxooctahidro-1*H*-bencimidazol-1-il]-1,4'-bipiperidina-1'-carboxilato
- 5 Etil 4-[(3*aS*,7*aS*)-2-oxooctahidro-1*H*-bencimidazol-1-il]-1,4'-bipiperidina-1'-carboxilato
- (*trans* (+/-))-1-[1-(ciclopentilcarbonil)pirrolidin-3-il]piperidin-4-il]octahidro-2*H*-bencimidazol-2-ona
- (*trans* (+/-))-1-[1-[1-(pirrolidin-1-ilcarbonil)pirrolidin-3-il]piperidin-4-il]octahidro-2*H*-
- 10 bencimidazol-2-ona
- metil 3-{4-[(*trans* (+/-))-2-oxooctahidro-1*H*-bencimidazol-1-il]piperidin-1-il}pirrolidina-1-carboxilato
- N-etil-3-[4-[(*trans* (+/-))-2-oxooctahidro-1*H*-bencimidazol-1-il]piperidin-1-il]pirrolidina-1-carboxamida
- 15 (*trans* (+/-))-1-[1-[1-(3-metilbutanoil)pirrolidin-3-il]piperidin-4-il]octahidro-2*H*-bencimidazol-2-ona
- (*trans* (+/-))-1-[1-(1-butirilpirrolidin-3-il]piperidin-4-il]octahidro-2*H*-bencimidazol-2-ona (mezcla de diastereoisómeros)
- Etil (3*R*)-3-[4-[(3*aR*,7*aR*)-2-oxo-3*a*,4,5,6,7,7*a*-hexahidro-3*H*-benzoimidazol-1-il]-1-piperidil]pirrolidina-1-carboxilato
- 20 Etil (3*S*)-3-[4-[(3*aR*,7*aR*)-2-oxo-3*a*,4,5,6,7,7*a*-hexahidro-3*H*-benzoimidazol-1-il]-1-piperidil]pirrolidina-1-carboxilato
- Etil (3*R*)-[4-[(3*aS*,7*aS*)-2-oxo-3*a*,4,5,6,7,7*a*-hexahidro-3*H*-benzoimidazol-1-il]-1-piperidil]pirrolidina-1-carboxilato
- 25 Etil (3*S*)-[4-[(3*aS*,7*aS*)-2-oxo-3*a*,4,5,6,7,7*a*-hexahidro-3*H*-benzoimidazol-1-il]-1-piperidil]pirrolidina-1-carboxilato
- Tert-butil 4-[4-[(3*aS*,7*aS*)-2-oxo-3*a*,4,5,6,7,7*a*-hexahidro-3*H*-benzoimidazol-1-il]-1-piperidil]piperidina-1-carboxilato
- (3*aS*,7*aS*)-1-[1-(4-piperidil)-4-piperidil]-3*a*,4,5,6,7,7*a*-hexahidro-3*H*-benzoimidazol-
- 30 2-ona
- (3*aS*,7*aS*)-1-[1-[1-(ciclopropanecarbonil)-4-piperidil]-4-piperidil]-3*a*,4,5,6,7,7*a*-hexahidro-3*H*-benzoimidazol-2-ona

- (3aS,7aS)-1-[1-[1-(2-metilbenzoi)-4-piperidil]-4-piperidil]-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-2-ona
- (3aS,7aS)-1-[1-[1-(ciclohexanocarbonil)-4-piperidil]-4-piperidil]-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-2-ona
- 5 (3aS,7aS)-1-[1-[1-(2-fluorobenzoi)-4-piperidil]-4-piperidil]-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-2-ona
- (3aS,7aS)-1-[1-[1-(4-metoxibenzoi)-4-piperidil]-4-piperidil]-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-2-ona
- (3aS,7aS)-1-[1-[1-(3-metilfuran-2-carbonil)-4-piperidil]-4-piperidil]-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-2-ona
- 10 (3aS,7aS)-1-[1-[1-(2,6-dimetilbenzoi)-4-piperidil]-4-piperidil]-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-2-ona
- (3aS,7aS)-1-[1-[1-(1-butanoil)-4-piperidil]-4-piperidil]-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-2-ona
- 15 (3aS,7aS)-1-[1-[1-(2-metoxibenzoi)-4-piperidil]-4-piperidil]-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-2-ona
- (3aS,7aS)-1-[1-[1-(3-metoxibenzoi)-4-piperidil]-4-piperidil]-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-2-ona
- (3aS,7aS)-1-[1-[1-(1-benzoi)-4-piperidil]-4-piperidil]-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-2-ona
- 20 2-[4-[4-[(3aS,7aS)-2-oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-1-il]-1-piperidil]piperidina-1-carbonil]benzonitrilo
- (3aS,7aS)-1-[1-[1-(2-propilpentanoil)-4-piperidil]-4-piperidil]-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-2-ona
- 25 (3aS,7aS)-1-[1-[1-(2,3-dihidrobenezofuran-7-carbonil)-4-piperidil]-4-piperidil]-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-2-ona
- (3aS,7aS)-1-[1-[1-(quinolina-4-carbonil)-4-piperidil]-4-piperidil]-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-2-ona
- (3aS,7aS)-1-[1-[1-(1-metilpirrol-2-carbonil)-4-piperidil]-4-piperidil]-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-2-ona
- 30 (3aS,7aS)-1-[1-[1-(1,5-dimetilpirrol-2-carbonil)-4-piperidil]-4-piperidil]-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-2-ona

- (3aS,7aS)-1-[1-[1-(2-ciclohexilbenzoil)-4-piperidil]-4-piperidil]-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-2-ona
- (3aS,7aS)-1-[1-[1-(2-morfolin-4-ilbenzoil)-4-piperidil]-4-piperidil]-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-2-ona
- 5 (3aS,7aS)-1-[1-[1-(2-fenilbenzoil)-4-piperidil]-4-piperidil]-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-2-ona
- (3aS,7aS)-1-[1-[1-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propanoil]-4-piperidil]-4-piperidil]-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-2-ona
- (3aS,7aS)-1-[1-[1-(2,2-dimetilpropanoil)-4-piperidil]-4-piperidil]-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-2-ona
- 10 (3aS,7aS)-1-[1-[1-(ciclopentanocarbonil)-4-piperidil]-4-piperidil]-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-2-ona
- (3aS,7aS)-1-[1-[1-(3-metoxitiofeno-2-carbonil)-4-piperidil]-4-piperidil]-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-2-ona
- 15 (3aS,7aS)-1-[1-[1-(tiofeno-2-carbonil)-4-piperidil]-4-piperidil]-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-2-ona
- (3aS,7aS)-1-[1-[1-(3-metiltiofeno-2-carbonil)-4-piperidil]-4-piperidil]-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-2-ona
- (3aS,7aS)-1-[1-[1-(2-clorobenzoil)-4-piperidil]-4-piperidil]-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-2-ona
- 20 (3aS,7aS)-1-[1-[1-(ciclobutanocarbonil)-4-piperidil]-4-piperidil]-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-2-ona
- Isopropil 4-[(3aR,7aR)-2-oxooctahidro-1H-bencimidazol-1-il]-1,4'-bipiperidina-1'-carboxilato
- 25 (3aR,7aR)-1-[1'-(ciclopropilcarbonil)-1,4'-bipiperidin-4-il]octahidro-2H-bencimidazol-2-ona
- (3aR,7aR)-1-[1'-(propilcarbonil)-1,4'-bipiperidin-4-il]octahidro-2H-bencimidazol-2-ona
- (3aR,7aR)-1-[1'-(ciclopentilcarbonil)-1,4'-bipiperidin-4-il]octahidro-2H-bencimidazol-2-ona
- 30

- (3aR,7aR)-1-{1'-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propanoil]-1,4'-bipiperidin-4-il]octahidro-2H-bencimidazol-2-ona
- (3aR,7aR)-1-[1-(1-benzoil-4-piperidil)-4-piperidil]-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-2-ona
- 5 (3aR,7aR)-1-[1-[1-(2-metilbenzoil)-4-piperidil]-4-piperidil]-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-2-ona
- (3aR,7aR)-1-[1-[1-(3-metoxitiofeno-2-carbonil)-4-piperidil]-4-piperidil]-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-2-ona
- (3aR,7aR)-1-[1-[1-(2-metoxibenzoil)-4-piperidil]-4-piperidil]-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-2-ona
- 10 (3aR,7aR)-1-[1-[1-(2,6-dimetilbenzoil)-4-piperidil]-4-piperidil]-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-2-ona
- (trans (+/-))-1-[1-[1-(tiofeno-2-carbonil)-4-piperidil]-4-piperidil]-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-2-ona
- 15 (trans (+/-))-1-[1-[1-(2-fenilacetil)-4-piperidil]-4-piperidil]-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-2-ona
- Etil 4-[(3aR,7aS)-2-oxooctahidro-1H-bencimidazol-1-il]-1,4'-bipiperidina-1'-carboxilato
- Etil 4-[(3aS,7aR)-2-oxooctahidro-1H-bencimidazol-1-il]-1,4'-bipiperidina-1'-carboxilato
- 20 Isopropil 4-[(3aR,7aS)-2-oxooctahidro-1H-bencimidazol-1-il]-1,4'-bipiperidina-1'-carboxilato
- Isopropil 4-[(3aS,7aR)-2-oxooctahidro-1H-bencimidazol-1-il]-1,4'-bipiperidina-1'-carboxilato
- 25 *cis*(+/-)-1-(1'-benzoil-1,4'-bipiperidin-4-il)octahidro-2H-bencimidazol-2-ona
- cis*(+/-)-1-[1'-(ciclopentilcarbonil)-1,4'-bipiperidin-4-il]octahidro-2H-bencimidazol-2-ona
- cis*(+/-)-1-[1'-(3-tienilcarbonil)-1,4'-bipiperidin-4-il]octahidro-2H-bencimidazol-2-ona
- 30 *cis*(+/-)-1-[1'-(2-tienilcarbonil)-1,4'-bipiperidin-4-il]octahidro-2H-bencimidazol-2-ona
- cis*(+/-)-1-(1'-butiril-1,4'-bipiperidin-4-il)octahidro-2H-bencimidazol-2-ona
- (3aS,7aS)-1-metil-3-[1-[1-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propanoil]-4-piperidil]-4-piperidil]-3a,4,5,6,7,7a-hexahidrobencimidazol-2-ona

- (3aS,7aS)-3-[1-[1-(ciclopropanocarbonil)-4-piperidil]-4-piperidil]-1-metil-
3a,4,5,6,7,7a-hexahidrobencimidazol-2-ona
- (3aS,7aS)-1-metil-3-[1-[1-(2-metilbenzoi)-4-piperidil]-4-piperidil]-3a,4,5,6,7,7a-
hexahidrobencimidazol-2-ona
- 5 (3aS,7aS)-1-[1-[1-(3-metoxitiofeno-2-carbonil)-4-piperidil]-4-piperidil]-3-metil-
3a,4,5,6,7,7a-hexahidrobencimidazol-2-ona
- Etil 4-[4-[(3aS,7aS)-2-oxo-3-prop-2-enil-3a,4,5,6,7,7a-hexahidrobencimidazol-1-
il]-1-piperidil]piperidina-1-carboxilato
- Etil 4-[(3aS,7aS)-3-isopropil-2-oxooctahidro-1H-bencimidazol-1-il]-1,4'-bipiperidina-
10 1'-carboxilato
- (3aS,7aS)-1-(1'-(1-metilciclopropanecarbonil)-1,4'-bipiperidin-4-il)hexahidro-1H-
benzo[d]imidazol-2(3H)-ona
- (3aS,7aS)-1-(1'-(2,2-difluorociclopropanecarbonil)-1,4'-bipiperidin-4-il)hexahidro-1H-
benzo[d]imidazol-2(3H)-ona
- 15 (3aS,7aS)-1-(1'-(2-metilciclopropanecarbonil)-1,4'-bipiperidin-4-il)hexahidro-1H-
benzo[d]imidazol-2(3H)-ona
- (3aS,7aS)-1-(1'-(1-(trifluorometil)ciclopropanocarbonil)-1,4'-bipiperidin-4-
il)hexahidro-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona
- (3aS,7aS)-1-[1'-(3-metilbutanoil)-1,4'-bipiperidin-4-il]octahidro-2H-bencimidazol-2-
20 ona
- (3aS,7aS)-1-[1'-(1-acetil-D-prolil)-1,4'-bipiperidin-4-il]octahidro-2H-bencimidazol-
2-ona
- (3aS,7aS)-1-(1'-isobutiril-1,4'-bipiperidin-4-il)octahidro-2H-bencimidazol-2-ona
- Isopropil 4-[(3aS,7aS)-2-oxooctahidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il]-1,4'-bipiperidina-
25 1'-carboxilato
- Prop-1-en-2-il 4-[(3aS,7aS)-2-oxooctahidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il]-1,4'-
bipiperidina-1'-carboxilato
- 2-Fluoroetil 4-[(3aS,7aS)-2-oxooctahidro-1H-bencimidazol-1-il]-1,4'-bipiperidina-1'-
carboxilato
- 30 Isobutil 4-[(3aS,7aS)-2-oxooctahidro-1H-bencimidazol-1-il]-1,4'-bipiperidina-1'-
carboxilato
- Metil 4-[(3aS,7aS)-2-oxooctahidro-1H-bencimidazol-1-il]-1,4'-bipiperidina-1'-
carboxilato

Etil 4-[4-[(3aR,7aS)-2-oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-indol-1-il]-1-piperidil]piperidina-1-carboxilato

Isopropil 4-[(3aR,7aS)-2-oxooctahidro-1H-indol-1-il]-1,4'-bipiperidina-1'-carboxilato
(3aR,7aS)-1-[1'-(2-metilbenzoi)-1,4'-bipiperidin-4-il]octahidro-2H-indol-2-ona

5 Etil (3S)-3-{4-[(3aR,7aS)-2-oxooctahidro-1H-indol-1-il]piperidin-1-il}pirrolidina-1-carboxilato

Etil(3R)-3-{4-[(3aR,7aS)-2-oxooctahidro-1H-indol-1-il]piperidin-1-il}pirrolidina-1-carboxilato;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10

57. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-56 para el uso como un medicamento.

58. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones
15 1-56 en la fabricación de un medicamento para la terapia del dolor.

59. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-56 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

20

60. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-56 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la esquizofrenia.

61. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con
25 una cualquiera de las reivindicaciones 1-56 y un portador farmacéuticamente aceptable.

62. Un método para la terapia del dolor en un animal de sangre caliente, que comprende el paso de administrar a dicho animal que necesita tal terapia una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las
30 reivindicaciones 1-56.

63. 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 que necesita tal terapia una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con una
35 cualquiera de las reivindicaciones 1-56.

64. Un método para la terapia de la esquizofrenia en un animal de sangre caliente, que comprende el paso de administrar a dicho animal que necesita tal terapia una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1–56.

5

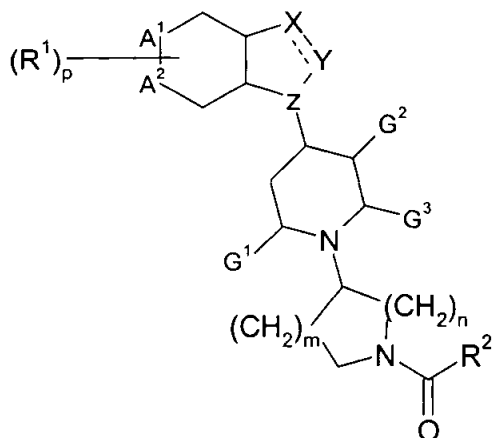
65. Un método para la terapia de la ansiedad en un animal de sangre caliente, que comprende el paso de administrar a dicho animal que necesita tal terapia una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1–56.

10

66. Un método para la terapia de la depresión en un animal de sangre caliente, que comprende el paso de administrar a dicho animal que necesita tal terapia una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1–56.

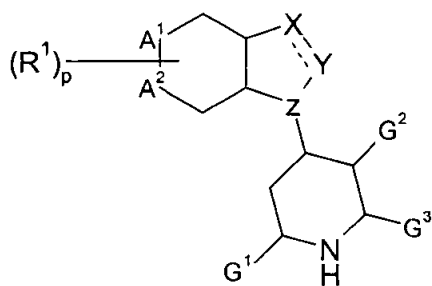
15

67. Un proceso para preparar un compuesto de Fórmula I, que comprende:



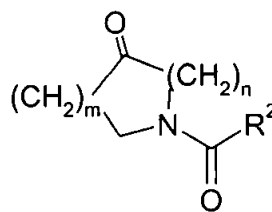
I

reaccionar un compuesto de Fórmula III con un compuesto de fórmula IV,



III

donde



IV

20

A^1 y A^2 son independientemente seleccionados de $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{R})-$, $-\text{N}(\text{R})-$, y $-\text{O}-$;

G^1 , G^2 y G^3 son independientemente seleccionados de hidrógeno, halógeno, C_{1-6} alquil, C_{1-6} alcoxi, hidroxi- C_{1-6} alquil, $-\text{CH}_2-\text{OR}$, C_{1-6} alquil halogenado, $-\text{CONR}^2$; o dos cualesquiera de G^1 , G^2 y G^3 están unidos para formar un puente C_{1-4} alquileno y el otro de G^1 , G^2 y G^3 es independientemente seleccionado de hidrógeno, halógeno, C_{1-6} alquil, C_{1-6} alcoxi, hidroxi- C_{1-6} alquil, $-\text{CH}_2-\text{OR}$, C_{1-6} alquil halogenado, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_2$;

R^1 es independientemente seleccionado de hidrógeno, halógeno, C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil, $-\text{CN}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}_2$, hidroxi, y C_{1-6} alcoxi;

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 fenil, C_{3-6} cicloalquil, C_{2-5} heterocicloalquil, C_{2-5} heteroaril, $-\text{CN}$, $-\text{SR}$, $-\text{OR}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_p-\text{OR}$, R , $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}$, $-\text{CO}_2\text{R}$, $-\text{SO}_2\text{R}$, $-\text{SO}_2\text{NR}_2$, halógeno, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}_2$, $-(\text{CH}_2)_p\text{NR}_2$, y $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}_2$;

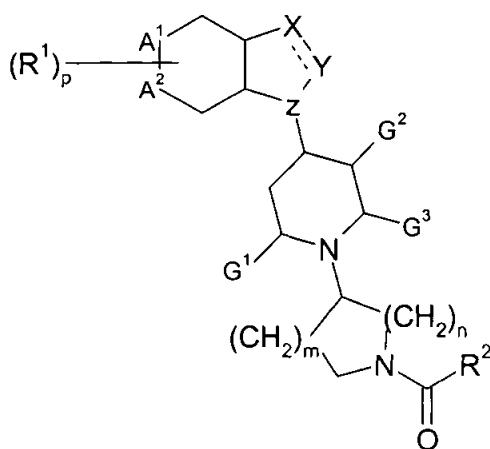
p es 1, 2, 3 ó 4; m es 0, 1, ó 2; n es 1, 2;

X , Y y Z son independientemente seleccionados de $\text{C}(=\text{O})$, NH , $\text{N}-\text{R}$, N , C , CH_2 , y CH , donde al menos uno de X , Y y Z es seleccionado de NH , $\text{N}-\text{R}$ y N , donde a lo

máximo uno de X , Y y Z es $\text{C}(=\text{O})$; y donde Z no es $\text{C}(=\text{O})$; y

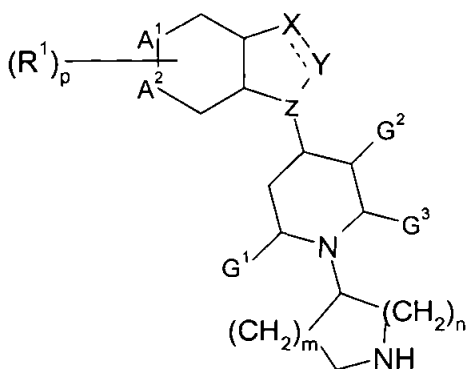
cada R es independientemente hidrógeno, C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil o C_{1-6} alquil halogenado.

68. Un proceso para preparar un compuesto de Fórmula I, que comprende:



I

reaccionar un compuesto de fórmula V con un compuesto de $Q-C(=O)-R^2$,



V

5

donde

A^1 y A^2 son independientemente seleccionados de $-CH_2-$, $-CH(R)-$, $-N(R)-$, y $-O-$;

G^1 , G^2 y G^3 son independientemente seleccionados de hidrógeno, halógeno, C_{1-6} alquil, C_{1-6} alcoxi, hidroxi- C_{1-6} alquil, $-CH_2-OR$, C_{1-6} alquil halogenado, $-CONR^2$; o dos cualesquiera de G^1 , G^2 y G^3 están unidos para formar un puente C_{1-4} alquileno y el otro de G^1 , G^2 y G^3 es independientemente seleccionado de hidrógeno, halógeno, C_{1-6} alquil, C_{1-6} alcoxi, hidroxi- C_{1-6} alquil, $-CH_2-OR$, C_{1-6} alquil halogenado, $-C(=O)NR_2$;

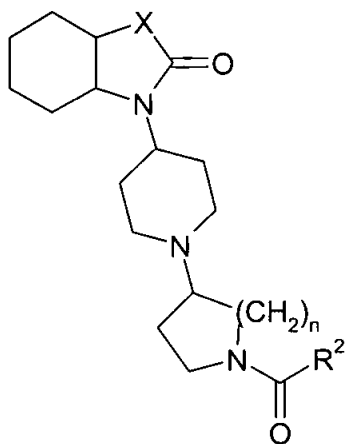
R^1 es independientemente seleccionado de hidrógeno, halógeno, C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil, $-CN$, $-C(=O)-OR$, $-C(=O)-NR_2$, hidroxi, y C_{1-6} alcoxi;

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;

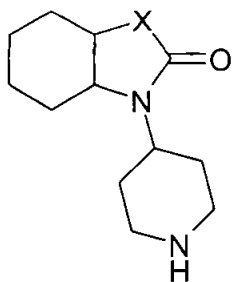
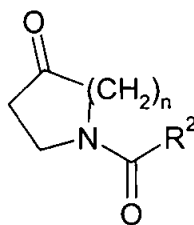
- 5 heterocicloalquil-C₁₋₃alquil, C₃₋₆cicloalquil, C₃₋₆cicloalquiloxi, y C₃₋₆cicloalquil-C₁₋₃alquil, C₃₋₆cicloalquil-C₁₋₃alcoxi, donde dichos C₁₋₆alquil, C₂₋₆alquenil, C₁₋₆alquil-carbonil, C₁₋₆alquilaminocarbonil, C₆₋₁₀aril, C₂₋₉heteroaril, C₃₋₅heterocicloalquil, C₆₋₁₀aril-C₁₋₃alquil, C₂₋₉heteroaril-C₁₋₃alquil, C₃₋₅heterocicloalquil-C₁₋₃alquil, C₃₋₆cicloalquil, y C₃₋₆cicloalquil-C₁₋₃alquil son 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;
- p es 1, 2, 3 ó 4; m es 0, 1, ó 2; n = 1, 2;
- X, Y y Z son independientemente seleccionados de C(=O), NH, N-R, N, C, CH₂,
- 10 y CH, donde al menos uno de X, Y y Z es seleccionado de NH, N-R y N, donde a lo máximo uno de X, Y y Z es C(=O); y donde Z no es C(=O);
- Q es un halógeno, OH; y
- cada R es independientemente hidrógeno, C₁₋₆alquil, C₂₋₆alquenil o C₁₋₆alquil halogenado.

15

69. Un proceso para preparar un compuesto de Fórmula IA, que comprende:

**IA**

reaccionar un compuesto de Fórmula IIIA con un compuesto de fórmula IV,

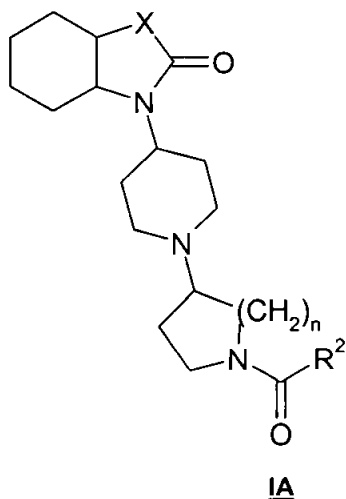
**IIIA****IV**

20

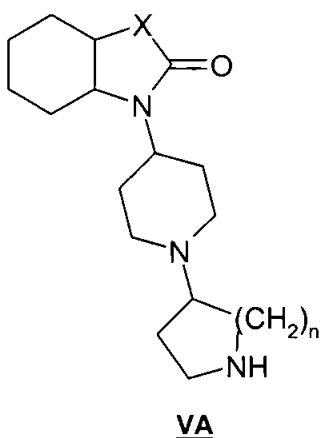
donde

- 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_{3-5} 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 fenil, C_{3-6} cicloalquil, C_{2-5} heterocicloalquil, C_{2-5} heteroaril, -CN, -SR, -OR, -O(CH₂)_p-OR, R, -C(=O)-R, -CO₂R, -SO₂R, -SO₂NR₂, halógeno, -NO₂, -NR₂, -(CH₂)_pNR₂, y -C(=O)-NR₂;
- p es 1, 2, 3 ó 4; n es 1, 2;
- X, es independientemente seleccionado de NH, N-R, CH₂CHR, y CRR'; y cada R, R' es independientemente hidrógeno, C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil o C_{1-6} alquil halogenado.

70. Un proceso para preparar un compuesto de Fórmula IA, que comprende:



reaccionar un compuesto de Fórmula V con un compuesto de Q-C(=O)-R²,



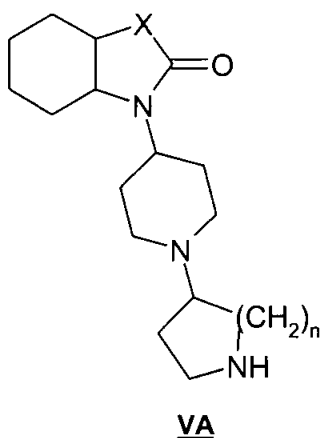
donde

- 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_{3-5} 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 fenil, C_{3-6} cicloalquil, C_{2-5} heterocicloalquil, C_{2-5} heteroaril, -CN, -SR, -OR, -O(CH₂)_p-OR, R, -C(=O)-R, -CO₂R, -SO₂R, -SO₂NR₂, halógeno, -NO₂, -NR₂, -(CH₂)_pNR₂, y -C(=O)-NR₂;

p es 1, 2, 3 ó 4; n es 1, 2;

X, es independientemente seleccionado de NH, N-R, CH₂CHR, y CRR'; y cada R, R' es independientemente hidrógeno, C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil o C_{1-6} alquil halogenado, y Q es un halógeno, u OH.

71. Un compuesto de fórmula VA, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, diastereómero, enantiómero, o mezcla de los mismos:

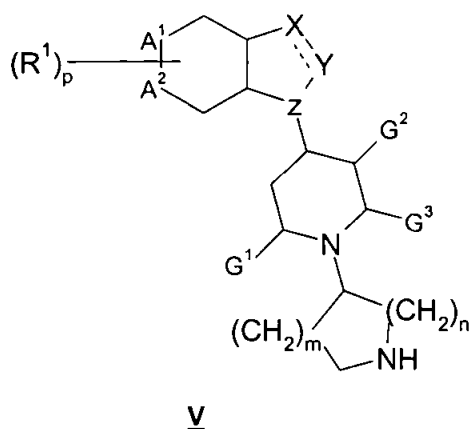


donde

n es 1, 2;

5 X, es independientemente seleccionado de NH, N-R, CH₂ CHR, y CRR'; y cada R, R' es independientemente hidrógeno, C₁₋₆alquil, C₂₋₆alqueniil o C₁₋₆alquil halogenado.

72. Un compuesto de fórmula V, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
10 diastereómero, enantiómero, o mezcla de los mismos:



donde

15 A¹ y A² son independientemente seleccionados de -CH₂-, -CH(R)-, -N(R)-, y -O-;

G¹, G² y G³ son independientemente seleccionados de hidrógeno, halógeno, C₁₋₆alquil, C₁₋₆alcoxi, hidroxi-C₁₋₆alquil, -CH₂-OR, C₁₋₆alquil halogenado, -CONR²; o dos cualesquiera de G¹, G² y G³ están unidos para formar un puente C₁₋₄alquileo y el otro de G¹, G² y G³ es independientemente seleccionado de hidrógeno, halógeno, C₁₋₆alquil, C₁₋₆alcoxi, hidroxi-C₁₋₆alquil, -CH₂-OR, C₁₋₆alquil halogenado, -C(=O)NR₂;

ALM

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, y C_{1-6} alcoxi;

p es 1, 2, 3 ó 4; m es 0, 1, ó 2; n es 1, 2;

X, Y y Z son independientemente seleccionados de $C(=O)$, NH, N-R, N, C, CH_2 ,
5 y CH, donde al menos uno de X, Y y Z es seleccionado de NH, N-R y N, donde a lo
máximo uno de X, Y y Z es $C(=O)$; y donde Z no es $C(=O)$; y

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

10

15

20

25

30

35



No. 08-125427- -00000-0000

Fecha: 2008-11-25 16:23:30 Dep: 2020 NUECREACION
Tra: 11 PATENTE Y R Eves: 378 FASE NACIONAL
Act: 411 PRESENTACION Folios: 162



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 ☐ []

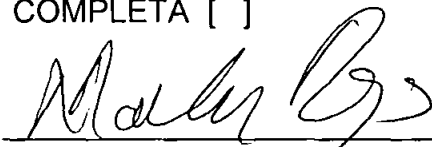
INCOMPLETA ☐ []

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 ☐ []


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
Bogotá, D.C., Colombia