



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 346 826**

51 Int. Cl.:  
**C07D 401/04** (2006.01) **C07D 401/14** (2006.01)  
**C07D 405/14** (2006.01) **C07D 471/04** (2006.01)  
**A61K 31/454** (2006.01) **A61P 5/50** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08718196 .2**  
96 Fecha de presentación : **26.03.2008**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2142528**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **13.01.2010**

54 Título: **Derivados del ácido 1-(1-bencilpiperidin-4-il)bencimidazol-5-carboxílico, para el tratamiento de la diabetes mellitus.**

30 Prioridad: **04.04.2007 EP 07105617**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**20.10.2010**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**20.10.2010**

73 Titular/es: **F. Hoffmann-La Roche AG.**  
**Grenzacherstrasse 124**  
**4070 Basel, CH**

72 Inventor/es: **Bleicher, Konrad;**  
**Christ, Andreas D.;**  
**Martin, Rainer E. y**  
**Mohr, Peter**

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 346 826 T3

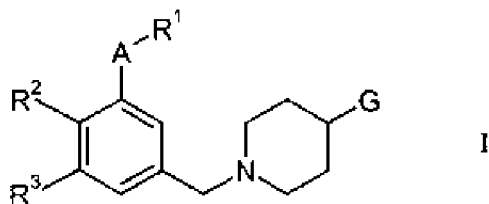
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Derivados del ácido 1-(1-bencilpiperidin-4-il)bencimidazol-5-carboxílico, para el tratamiento de la diabetes mellitus.

La presente invención, se refiere a nuevos derivados de bencimidazol, tetrahydroquinoxalina, benzotriazol, dihidroimidazo[4,5]piridiona y dihidro-isoindolona, a su fabricación, a las composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso como medicamentos. Los compuestos activos de la presente invención, son de utilidad en la prevención y/o tratamiento de la diabetes mellitus y otros trastornos.

De una forma particular, la presente invención, se refiere a compuestos de la fórmula general I



en donde,

A, es -O ó -NH-;

R<sup>1</sup>, se selecciona de entre el grupo consistente en alquilo C<sub>2-7</sub>, alqueno C<sub>2-7</sub>, alquino C<sub>3-7</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, halógeno-alquilo C<sub>1-7</sub>, alcoxi C<sub>1-7</sub>-alquilo C<sub>2-7</sub> y bencilo:

R<sup>2</sup>, se selecciona de entre el grupo consistente en

hidrógeno, alquilo C<sub>1-7</sub>,

hidroxi, alcoxi C<sub>1-7</sub>, alquenoiloxi C<sub>2-7</sub>,

hidroxi-C<sub>1-7</sub>,-alcoxi C<sub>1-7</sub>, alcoxi C<sub>1-7</sub>-alcoxi C<sub>1-7</sub>,

-O-bencilo, -O-cicloalquilo C<sub>3-7</sub>,

fenilo insustituido o fenilo sustituido por uno a tres grupos, independientemente seleccionados de entre alquilo C<sub>1-7</sub>, halógeno y alcoxi C<sub>1-7</sub>,

halógeno, halógeno-alquilo C<sub>1-7</sub>, halógeno-alcoxi C<sub>1-7</sub>,

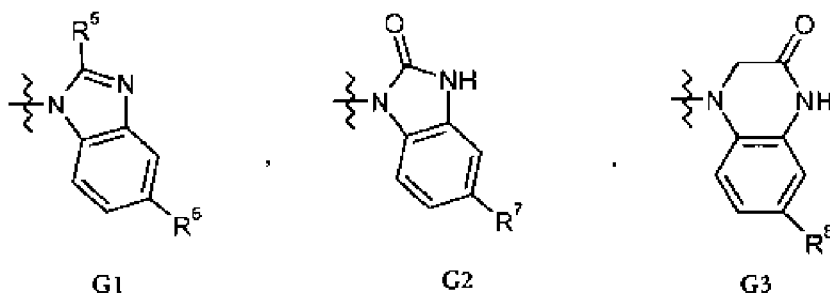
amino, pirrolo, imidazol y

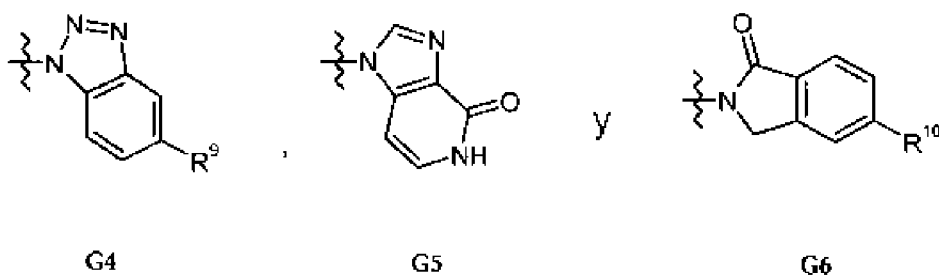
-C(O)OR<sup>4</sup>, en donde, R<sup>5</sup>, es alquilo C<sub>1-7</sub>;

R<sup>3</sup>, es hidrógeno ó alcoxi C<sub>1-7</sub>;

ó R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, se encuentran unidas la una con el otra, para formar un anillo conjuntamente con los átomos de carbono a los cuales se encuentran éstas unidas, y R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son, conjuntamente -O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH=OH-;

G, se selecciona de entre el grupo





en donde,

$R^5$ , es hidrógeno ó alquilo  $C_{1-7}$ ;

$R^5$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  y  $R^9$ , son  $-COOH$ ;

$R^{10}$ , es hidrógeno ó alcoxi  $C_{1-7}M$

y sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

Los compuestos de la fórmula I, poseen actividad farmacéutica, de una forma particular, éstos son moduladores de la actividad del receptor de somatostatina. De una forma particular, los compuestos son antagonistas del receptor de somatostatina, subtipo 5 (SSTR5).

La diabetes mellitus, es una enfermedad sistémica, caracterizada por trastornos metabólicos que involucran a la insulina, los hidratos de carbono, las grasas y las proteínas, y trastornos en la estructura y la función de los vasos sanguíneos. Los síntomas primarios de la diabetes aguda, es la hiperglicemia, a menudo de glucosuria, la presencia, en la orina, de grandes cantidades de glucosa, y poliuria, la excreción de grandes cantidades de orina. En la diabetes crónica, aparecen síntomas adicionales, incluyendo la degeneración de las paredes de los vasos sanguíneos. A pesar de que, mediante estos cambios vasculares, se encuentran afectados muchos órganos humanos diferentes, los ojos y la los riñones, parecen ser los más susceptibles. Como tal, la diabetes mellitus de larga permanencia, incluso cuando se trata con insulina, es una de las que conducen a la ceguera.

Existen tres tipos reconocidos de la diabetes mellitus. La diabetes del tipo I, o diabetes mellitus insulina-dependiente (IDDM - de sus iniciales en inglés-) tiene, típicamente, un comienzo en la juventud; la cetosis, se desarrolla tempranamente en la vida, con muchos más síntomas graves, y tiene una perspectiva casi certera, de posteriores complicaciones vasculares. El control de la diabetes del tipo I, es dificultosa, y requiere la administración de insulina exógena. La diabetes del tipo II, o diabetes mellitus insulino-resistente (NIDDM - de sus iniciales en inglés -), es cetosis-resistente, generalmente, se desarrolla tarde, en la vida, es más suave, y tiene un comiendo más gradual. La diabetes gestacional, se encuentra relacionada con la diabetes del tipo II, y se encuentra asociada con un riesgo incrementado de un desarrollo posterior de esta enfermedad. La diabetes del tipo III, es una diabetes relacionada con la malnutrición.

La NIDDM, es una condición o trastorno que plantea una amenaza mayor a los ciudadanos del mundo occidental. La NIDDM, tiene una incidencia del 85% de la diabetes en el mundo occidental, y aproximadamente 160 millones de personas, sufren de la NIDDM. Se espera que, la incidencia, aumente considerablemente en las próximas décadas, de una forma especial, en los países desarrollados. La NIDDM, se encuentra asociada con la morbilidad y mortalidad prematuras, que resulta de serias complicaciones, como por la enfermedad cardiovascular (G.C. Weir and J. L. Leahy, Pathogenesis of non-insulin dependent (Type II) diabetes mellitus, in Joslin's Diabetes Mellitus (Eds. C. R. Kahn and G. C. Weir), 13<sup>a</sup> Edición, 1994, Lea & Febiger, Malvern, PA, pp. 240-264). La NIDDM, se caracteriza por ambas, la hiperglicemia en ayunas y la hiperglicemia post-prandial, que resultan de las anomalías en las secreción y la acción de la insulina (G. C. Weir *et al.*, véase anteriormente, arriba).

La hiperglicemia, en pacientes que sufren de la NIDDM, puede tratarse, inicialmente, mediante la dieta, pero, eventualmente, la mayoría de los pacientes aquejados de NIDDM, tienen que tomar agentes antidiabéticos orales y/o inyecciones de insulina, para normalizar sus niveles de glucosa en sangre. La introducción de agentes hipoglicémicos orales, efectivos, ha sido un importante desarrollo en el tratamiento de la hiperglucemia, para reducir el nivel de glucosa en la sangre. Actualmente, los antidiabéticos orales mayormente utilizados, de una forma general, son las sulfonilureas, las cuales actúan mediante el incremento de las secreción de insulina, desde el páncreas y con mayor (H. E. Lebovitz, Oral antidiabetic agents, in Joslin's Diabetes Mellitus (Eds. C. R. Kahn and G. C. Weir), 13th Edition, 1994, Lea & Febiger, Malvern, PA, pp. 508-529), las biguanidas (por ejemplo, la metformina), las cuales actúan en el hígado y la periferia, mediante mecanismos desconocidos (C. J. Bailey, M. R. C. Path and R. C. Turner N. Engl. J. Med. 1996, 334, 574-579) y las tiazolidinedionas (como por ejemplo, rosiglitazone/Avandia<sup>®</sup>), las cuales intensifican los efectos de la insulina en los sitios diana periféricos (G. L. Plosker and D. Faulds Drugs 1999, 57, 409-438). Estas terapias orales existentes, las cuales comprenden una amplia variedad de derivados de biguanida, sulfonilurea y

tiazolindionas, se han venido utilizado clínicamente, como agentes hipoglucémicos. No obstante, todas estas clases de compuestos, tienen efectos secundarios. Las biguadinas, por ejemplo, la metformina, son inespecíficas y, en ciertos casos, se han venido asociando con la acidosis láctica, y tienen que suministrarse durante un prolongado período de tiempo, es decir, éstas no son lo suficientemente apropiadas para una administración oral (C. J. Bailey *et al*, véase anteriormente, arriba). Las sulfonilureas, si bien tienen una buena actividad hipoglucémica, éstas requieren un gran cuidado durante su uso, debido al hecho de que, éstas, causan frecuentemente una hipoglucemia grave y son más efectivas durante un prolongado período de tiempo de aproximadamente 10 años. Las tiazolindionas, pueden causar un aumento de peso y un deterioro de la función cardiovascular, como consecuencia de una administración crónica (G. L. Plosker and D. Faulds, véase anteriormente, arriba) y la troglitazona, se ha asociado con la ocurrencia de disfunción hepática grave.

Así, de este modo, existe una necesidad significativa e incrementante en cuanto al hecho de poder disponer de fármacos antidiabéticos, los cuales tengan nuevos mecanismos de acción, evitando con ello los efectos secundarios producidos por terapias conocidas. La hormona somatostatina (SST), se produce, primariamente, en el tracto intestinal y en el páncreas. Adicionalmente, además, ésta actúa como un neurotransmisor. La hormona, se encuentra involucrada, mediante sus receptores, en la regulación de varias otras hormonas y en la inmunorregulación. De una forma particular, la SST, suprime la secreción de insulina mediante células  $\beta$  pancreáticas y la secreción de péptido similar al glucagon tipo 1 (GLP-1) mediante células L. El GLP-1, a su vez, es uno de los más potentes estimuladores de la producción y la secreción de insulina, y es un factor trófico para las células  $\beta$ . Adicionalmente, además, el GLP-1, incrementa directamente la disposición de glucosa periférica (por ejemplo, D. A. D'Alessio, S. E. Kahn, C. R. Leusner y J. W. Ensink, *J. Clin. Invest.* 1994, 93, 2263-2266). Las células  $\beta$  y L, expresan el receptor de SST, subtipo 5 (SSTR5) y, la aflicción de este receptor, suprime la secreción de insulina y GLP-1 en modelos humanos y animales (por ejemplo, Y. Zambre, Z. Ling, M.-C. Chen, X. Hou, C.-W. Woon, M. Culler, J. E. Taylor, D. H. Coy, C. van Schravendijk, F. Schuit, D. G. Pipeleers y D. L. Eizirik *Biochem. Pharmacol.* 1999, 57, 1159-1164; S. P. Fagan, A. Azizzadeh, S. Moldovan, M. K. Ray, T. E. Adrian, X. Ding, D. H. Coy y F. C. Brunnicardi *Surgery* 1998, 124, 254-258; M. Norman, S. Moldovan, V. Seghers, X.-P. Wang, F. J. DeMayo y F. C. Brunnicardi *Ann. Surg.* 2002, 235, 767-774; T. A. Tirone, M. A. Norman, S. Moldovan, F. J. DeMayo, X.-P. Wang, F. C. Brunnicardi *Pancreas* 2003, 26, 67-73; M. Z. Strowski, M. Köhler, H. Y. Chen, M. E. Trumbauer, Z. Li, D. Szalkowski, S. Gopal-Truter, J. K. Fisher, J. M. Schaeffer, A. D. Blake, B. B. Zhang y H. A. Wilkinson *Mol. Endocrinol.* 2003, 17, 93-106).

Por consiguiente, antagonizando el efecto de la SST, conduciría a un incremento de la disposición de glucosa periférica y a unas mayores concentraciones de la insulina en el plasma. Adicionalmente, además, ratones knockout con SSTR5, demostraron una sensibilidad a la insulina más alta que los de la camada (M. Z. Strowski, M. Köhler *et al.*, véase anteriormente, arriba). En pacientes que sufren de tolerancia debilitada a la glucosa y de NIDDM, estos efectos combinados, moderarían la peligrosa hiperglicemia y, correspondientemente en concordancia, reducirían el riesgo de tejido dañado. Si tales tipos de antagonistas de SSTR5 son los suficientemente selectivos con respecto a los otros receptores de SST, es de esperar una reducida influencia en la secreción de otras hormonas. Particularmente, la selectividad del receptor de SST, subtipo 2, evita la influencia en la secreción de glucagon (K. Cejvan, D. H. Coy y S. Efendic *Diabetes* 2003, 52, 1176-1181; M. Z. Strowski, R. M. Parmar, A. D. Blake y J. M. Schaeffer *Endocrinology* 2000, 141, 111-117). Es ventajosa, con respecto a las terapias establecidas, el mecanismo dual de la acción para incrementar la secreción de insulina (directamente sobre las células  $\beta$  pancreáticas y directamente mediante la liberación de GLP1, desde las células L) y para incrementar la disposición de glucosa, con lo cual, los antagonistas de SSTR5, podrían tener el potencial para beneficiar la influencia en la resistencia a la insulina, en pacientes con NIDDM, la tolerancia debilitada a la glucosa subyacente en ayunas y la tolerancia debilitada a la glucosa subyacente, así como las complicaciones de la diabetes mellitus insuficientemente controlada durante un largo período de tiempo.

El GLP-1, es conocido como un regulador endógeno de la motilidad gastrointestinal y de la ingesta de alimentos, reduciendo el apetito, tal y como se muestra en animales de laboratorio, voluntarios sanos y pacientes con NIDDM (E. Näslund, B. Barkeling, N. King, M. Gutniak, J. E. Blundell, J. J. Holst, S. Rössner y P. M. Hellström *Int. J. Obes.* 1999, 23, 304-311; J.-P. Gutzwiller, B. Göke, J. Drewe, P. Hildebrand, S. Ketterer, D. Handschin, R. Winterhalder, D. Conen y C. Beglinger *Gut* 1999, 44, 81-88; J.-P. Gutzwiller, J. Drewe, B. Göke, H. Schmidt, B. Rohrer, J. Lareida y C. Beglinger *Am. J. Physiol.* 1999, 276, R1541-1544; M. D. Turton, D. O'Shea, I. Gunn, S. A. Beak, C. M. Edwards, K. Meeran, S. J. Choi, G. M. Taylor, M. M. Heath, P. D. Lambert, J. P. Wilding, D. M. Smith, M. A. Ghatel, J. Herbert y S. R. Bloom *Nature* 1996, 379, 69-72; A. Flint, A. Raben, A. Astrup y J. J. Holst *J. Clin. Invest.* 1998, 101, 515-520; M. B. Toft-Nielsen, S. Madsbad y J. J. Holst *Diabetes Care* 1999, 22, 1137-1143; P. K. Cheikani, A. C. Haver y R. D. Reidelberger *Am. J. Physiol.* 2005, 288, R1695-R1706; T. Miki, K. Minami, H. Shinozaki, K. Matsumura, A. Saraya, H. Ikeda, Y. Yamada, J. J. Holst y S. Seino *Diabetes* 2005, 54, 1056-1063); así, de este modo, un GLP-1 elevado, contrarrestará también la obesidad, una condición o trastorno típico asociado con la NIDDM y que conduce a ésta.

El GLP-1, adicionalmente, se colocaliza con el péptido YY (PYY). Así, de este modo, el PYY, podría también incrementarse, mediante antagonistas de SSTR5 (K. Mortensen, L. L. Lundby y C. Orsov *Annals N.Y. Acad. Sci.* 2000, 921, 469-472). Existe una evidencia en cuanto al hecho de que, el PYY, incrementa la saciedad, reduce el peso corporal y mejora el control glicémico (N. Vrang, A. N. Madsen, C. M. Tang, G. Hansen y P. J. Larsen *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2006, 291, R367-R375; A. P. Sileno, G. C. Brandt, B. M. Spann y S. C. Quay *Int. J. Obes. Lond.* 2006, 30, 68-72; C. J. Small y S. R. Bloom *Expert Opin. Investig. Drugs* 2005, 14, 647-653). Tomados conjuntamente, los antagonistas de SSTR5, podrían tener el potencial para actuar en la obesidad, también, mediante el PYY.

## ES 2 346 826 T3

El GLP-1, se co-secreta con GLP-2, es decir, por consiguiente, también regulado mediante la SST, a través del SSTR5 (L. Hansen, B. Hartmann, T. Bisgaard, H. Mineo, P. N. Jørgensen y J. J. Holst *Am. J. Phys.* 2000, 278, E1010-1018). El GLP-2, es enterotrófico y beneficioso, en pacientes con una malabsorción de ciertos orígenes, tal como el síndrome del intestino corto (D. G. Burrin, B. Stoll and X. Guan *Domest. Anim. Endocrinol.* 2003, 24, 103-122; K. V. Haderslev, P. B. Jeppesen, B. Hartmann, J. Thulesen, H. A. Sorensen, J. Graff, B. S. Hansen, F. Tofteng, S. S. Poulsen, J. L. Madsen, J. J. Holst, M. Staun y P. B. Mortensen *Scand. J. Gastroenterol.* 2002, 37, 392-398; P. B. Jeppesen *J. Nutr.* 2003, 133, 3721-3724).

Adicionalmente, además, existe una evidencia incrementante, en cuanto al rol interpretativo de la SST, en células inmunes, y de la expresión de SSTR5, en linfocitos T activados (T. Talme, J. Ivanoff, M. Hägglund, R. J. J. van Neerven, A. Ivanoff y K. G. Sundqvist *Clin. Exp. Immunol.* 2001, 125, 71-79; D. Ferone, P. M. van Hagen, C. Semino, V. A. Dalm, A. Barreca, A. Colao, S. W. J. Lamberts, F. Minuto y L. J. Hofland *Dig. Liver Dis.* 2004, 36, S68-77; C. E. Ghamrawy, C. Rabourdin-Combe y S. Krantic *Peptides* 1999, 20, 305-311). Por consiguiente, los antagonistas de SSTR5, podrían también probar su valiosa función, en el tratamiento de enfermedades caracterizadas por un sistema inmune perturbado, tal como la enfermedad intestinal inflamatoria.

Es por lo tanto un objeto de la presente invención, el proporcionar antagonistas de SSTR5, selectivos y de actuación directa. Tales tipos de antagonistas, son de utilidad como sustancias típicamente activas, particularmente, en el tratamiento y/o prevención de enfermedades que se encuentran asociadas con la modulación de los receptores de SST, subtipo 5.

En la presente descripción, el término “alquilo”, sólo o en combinación con otros grupos, se refiere a un radical hidrocarburo alifático, saturado, monovalente, de cadena ramificada o de cadena lineal, de uno a veinte átomos de carbono, de una forma preferible, de uno a diez y seis átomos de carbono, de una forma más preferible, de uno a diez átomos de carbono.

El término “alquilo inferior” ó “alquilo C<sub>1-7</sub>”, solo o en combinación, significa un grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada, con 1 a 7 átomos de carbono, de una forma preferible, un grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada, con 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> de cadena lineal y de cadena ramificada, son metilo, etilo, propilo, isobutilo, tert.-butilo, los pentilos isoméricos, los hexilos isoméricos los heptilos isoméricos, de una forma preferible, metilo etilo e isopropilo, y de una forma más preferida, los grupos específicamente ejemplificados aquí.

El término “alquenilo inferior” ó “alquenilo C<sub>2-7</sub>”, solo o en combinación, significa un residuo de cadena lineal o de cadena ramificada, que comprende un eslabón olefínico y hasta 7 átomos de carbono, de una forma preferible, hasta 6 átomos de carbono y, de una forma particularmente preferida, hasta 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquenilo, son etinilo-1, 1-propenilo, 2-propenilo, isopropenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo e isobutenilo. Un ejemplo preferido, es el 2-propenil(alilo).

El término “alquinilo inferior” ó “alquinilo C<sub>3-7</sub>”, significa un residuo de cadena lineal o de cadena ramificada, que comprende un triple eslabón olefínico y hasta 7 átomos de carbono, de una forma preferible, hasta 6 átomos de carbono y, de una forma particularmente preferida, hasta 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquinilo, son 2-propinilo, 2-butinilo y 3-butinilo. Un ejemplo preferido, es el 2-propinilo.

El término “cicloalquilo” ó “cicloalquilo C<sub>3-7</sub>”, se refiere a un radical carbocíclico de tres a siete átomos de carbono, de una forma preferible, de tres a cinco átomos de carbono. Este término, se ejemplifica, de una forma adicional, mediante los radicales tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, siendo el ciclobutilo el que se prefiere de una forma especial.

El término “alcoxi”, se refiere al grupo R'-O-, en donde, R', es alquilo. El término “alcoxi inferior” ó “alcoxi-C<sub>1-7</sub>”, se refiere el grupo R'-O-, en donde, R', es alquilo inferior y, el término “alquilo inferior”, tiene el significado proporcionado anteriormente, arriba. los ejemplos de grupos alcoxi inferior son, por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec.-butoxi, sec.-butoxi y tert.-butoxi, de una forma preferible, metoxi y etoxi y, de una forma mayormente preferida, los grupos específicamente ejemplificados aquí.

El término “alcoxialquilo inferior” ó “alcoxi C<sub>1-7</sub>-alquilo C<sub>1-7</sub>”, se refiere a grupos alquilo inferior, tal y como se han definido anteriormente, arriba, en donde, por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo inferior, se encuentra reemplazado por un grupo alcoxi como se ha definido anteriormente, arriba. Entre los grupos alcoxialquilo inferior preferidos, se encuentran el metoximetilo, el metoxietilo y el etoximetilo.

El término “alcoxialcoxi inferior” ó “alcoxi C<sub>1-7</sub>-alcoxi C<sub>1-7</sub>”, se refiere a grupos alcoxi inferior, tal y como se han definido anteriormente, arriba, en donde, por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi inferior, se encuentra reemplazado por un grupo alcoxi como se ha definido anteriormente, arriba. Entre los grupos alcoxialcoxi inferior preferidos, se encuentran el 2-metoxi-etoxi y el 3-metoxi-propoxi.

El término “halógeno”, se refiere a flúor, cloro, bromo ó yodo, prefiriéndose el flúor, el bromo y el yodo.

El término “halógenoalquilo inferior” ó “halógeno-alquilo C<sub>1-7</sub>”, se refiere a grupos alquilo inferior, tal y como se han definido anteriormente, arriba, en donde, por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo inferior, se encuentra reemplazado por un átomo de halógeno, de una forma preferible, flúor ó cloro, de una forma mayormente preferible, flúor. Entre los grupos alquilo inferior halogenados preferidos, se encuentran los trifluorometilo, difluorometilo, difluoroetilo, fluorometilo y clorometilo, siendo especialmente preferido el trifluorometilo y el difluorometilo.

El término “halógeno-alcoxi inferior” ó “halógeno-alcoxi C<sub>1-7</sub>”, se refiere a grupos alcoxi inferior, tal y como se han definido anteriormente, arriba, en donde, por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi inferior, se encuentra reemplazado por un átomo de halógeno, de una forma preferible, flúor ó cloro, de una forma mayormente preferible, flúor. Entre los grupos alquilo inferior halogenados preferidos, se encuentran los trifluorometoxi, difluorometoxi, fluorometoxi y clorometoxi, siendo especialmente preferido el trifluorometoxi.

El término “hidroxialquilo inferior” ó “hidroxi-alquilo C<sub>1-7</sub>”, se refiere a grupos alquilo inferior, tal y como se han definido anteriormente, arriba, en donde, por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo inferior, se encuentra reemplazado por un grupo hidroxilo. Los ejemplos de grupos hidroxialquilo inferior preferidos, son el hidroximetilo ó el hidroxietilo, pero también lo son los grupos que tienen dos grupos hidroxilo, tal como el 2-hidroxi-1-hidroximetil-etilo.

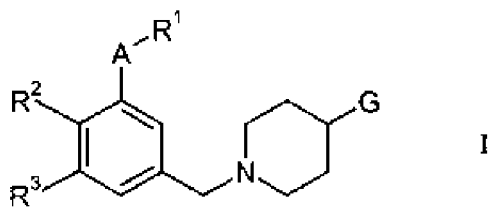
El término “hidroxialcoxi” ó “hidroxi-alcoxi C<sub>1-7</sub>”, se refiere a grupos alcoxi inferior, tal y como se han definido anteriormente, arriba, en donde, por lo menos uno de los átomos de hidrógeno, del grupo alcoxi inferior, se encuentra reemplazado por un grupo hidroxilo. Los ejemplos de hidroxialcoxi inferior, son el hidroximetoxi ó el hidroxietoxi.

El término “sales farmacéuticamente aceptables”, se refiere a aquéllas sales que retienen la efectividad biológica y las propiedades de las bases libres o ácidos libres, los cuales no sean no deseables desde el punto de vista biológico o desde otro punto de vista. Las sales, se forman con ácidos inorgánicos, tales como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido nítrico, el ácido fosfórico y por el estilo, de una forma preferible, el ácido clorhídrico, y los ácidos orgánicos, tales como el ácido acético, el ácido propiónico, el ácido glicólico, el ácido pirúvico, el ácido oxálico, el ácido maléico, el ácido malónico, el ácido salicílico, el ácido succínico, el ácido fumárico, el ácido tartárico, el ácido cítrico, el ácido benzoico, el ácido cinámico, el ácido mandélico, el ácido metanosulfónico, el ácido etanosulfónico, el ácido el ácido p-toluenosulfónico, el ácido salicílico, la N-acetilcisteína y por el estilo. Adicionalmente, además, estas sales, pueden prepararse a partir de la adición de una base orgánica o una base inorgánica, al ácido libre. Las sales derivadas de una base orgánica, incluyen, aunque no de una forma limitativa en cuanto a éstas, las sales de sodio, de potasio, de litio, de amonio, de calcio, de magnesio y por el estilo. Las sales derivadas de ácidos orgánicos, incluyen, pero no de una forma limitativa en cuanto a éstas, a las sales de aminas primarias, secundarias o terciarias, aminas sustituidas, incluyendo a las aminas de origen natural, a las aminas cíclicas y a las resinas básicas intercambiadoras de iones, tales como las resinas de isopropilamina, de trimetilamina, de dietilamina, de trietilamina, de tripropilamina, de etanolamina, de lisina, de arginina, de N-etilpiperidina, de piperidina y de polimina y por el estilo. Los compuestos de la fórmula I, pueden también encontrarse presentes, en forma de iones híbridos o bipolares. Las sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de la fórmula I, son las sales consistentes en clorhidratos.

Los compuestos de la fórmula I, pueden solvatarse, como por ejemplo, hidratarse. La solvatación, puede efectuarse durante el transcurso de los procesos de fabricación, o pueden tener lugar, por ejemplo, como consecuencia de las propiedades higroscópicas de compuesto, inicialmente, anhidro, de la fórmula (hidratación). El término “sales farmacéuticamente aceptables”, incluye, también, a solvatos fisiológicamente aceptables.

Los “isómeros”, son compuestos que tienen fórmulas moleculares idénticas, pero que pueden diferir en la naturaleza de las secuencia de enlace a sus átomos, o en la forma de distribución de sus átomos en el espacio. Los isómeros que difieren en la distribución de sus átomos, en el espacio, se denominan “estereoisómeros”. Los estereoisómeros que no son imágenes simétricas, en el espejo, la una con respecto a la otra, se denominan “diastereoisómeros” y, los estereoisómeros que no son imágenes superpuestas, simétricas, en el espejo, se denominan “enantiómeros” y, algunas veces, isómeros ópticos. Un átomo de carbono enlazado a cuatro sustituyentes no idénticos, se denomina “centro quiral”.

En detalle, la presente invención, se refiere a compuestos de la fórmula general I



en donde,

A, es -O ó -NH-;

## ES 2 346 826 T3

R<sup>1</sup>, se selecciona de entre el grupo consistente en alquilo C<sub>2-7</sub>, alquenilo C<sub>2-7</sub>, alquinilo C<sub>3-7</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, halógeno-alquilo C<sub>1-7</sub>, alcoxi C<sub>1-7</sub>-alquilo C<sub>2-7</sub> y bencilo:

R<sup>2</sup>, se selecciona de entre el grupo consistente en

hidrógeno, alquilo C<sub>1-7</sub>,

hidroxi, alcoxi C<sub>1-7</sub>, alquenilo C<sub>2-7</sub>,

hidroxi-C<sub>1-7</sub>, -alcoxi C<sub>1-7</sub>, alcoxi C<sub>1-7</sub>-alcoxi C<sub>1-7</sub>,

-O-bencilo, -O-cicloalquilo C<sub>3-7</sub>,

fenilo insustituido o fenilo sustituido por uno a tres grupos, independientemente seleccionados de entre alquilo C<sub>1-7</sub>, halógeno y alcoxi C<sub>1-7</sub>,

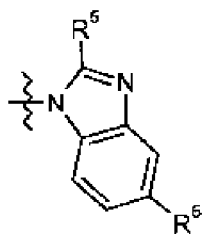
halógeno, halógeno-alquilo C<sub>1-7</sub>, halógeno-alcoxi C<sub>1-7</sub>,

amino, pirrolo, imidazol y -C(O)OR<sup>4</sup>, en donde, R<sup>5</sup>, es alquilo C<sub>1-7</sub>;

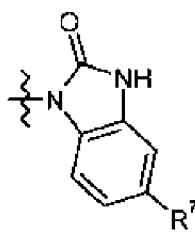
R<sup>3</sup>, es hidrógeno ó alcoxi C<sub>1-7</sub>;

ó R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, se encuentran unidas la una con el otra, para formar un anillo conjuntamente con los átomos de carbono a los cuales se encuentran éstas unidas, y R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son, conjuntamente -O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH=OH-;

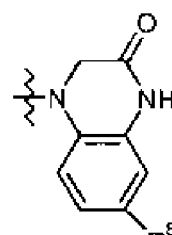
G, se selecciona de entre el grupo



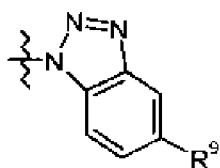
G1



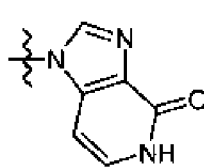
G2



G3

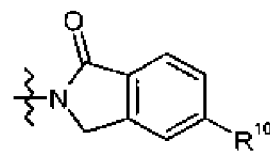


G4



G5

y



G6

en donde,

R<sup>5</sup>, es hidrógeno ó alquilo C<sub>1-7</sub>;

R<sup>5</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup>, son -COOH;

R<sup>10</sup>, es hidrógeno ó alcoxi C<sub>1-7</sub>M

y sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

## ES 2 346 826 T3

Los compuesto preferidos de la fórmula I de la presente invención, son aquéllos en donde, A, es O.

Un grupo adicional de compuestos de la fórmula I, son aquéllos, en donde, A, es NH.

5 Se prefieren, también, los compuestos de la fórmula I, en concordancia con la presente invención, en donde, R<sup>1</sup>, se selecciona de entre el grupo consistente en alquilo C<sub>2-7</sub>, alqueno C<sub>2-7</sub>, alquino C<sub>3-7</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> y halógeno-alquilo C<sub>1-7</sub>. Son especialmente preferidos, aquéllos compuestos de la fórmula I, en donde, R<sup>2</sup>, se selecciona de entre el grupo consistente en etilo, propilo, isopropilo, alilo, 2-fluoroetilo, butilo, isobutilo, ciclopentilo, 2-propinilo, prefiriéndose, mayormente, aquéllos compuestos en donde, R<sup>2</sup>, es etilo ó isopropilo.

10 Otros compuestos adicionalmente preferidos de la fórmula I en concordancia con la presente invención, son aquéllos, en donde, R<sup>2</sup>, se selecciona de entre el grupo consistente en

hidrógeno, alquilo C<sub>1-7</sub>, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-7</sub>, alquenilo C<sub>2-7</sub>,

15 -O-bencilo, -O-cicloalquilo C<sub>3-7</sub>,

fenilo insustituido o fenilo sustituido por uno a tres grupos, independientemente seleccionados de entre alquilo C<sub>1-7</sub>, halógeno y alcoxi C<sub>1-7</sub>,

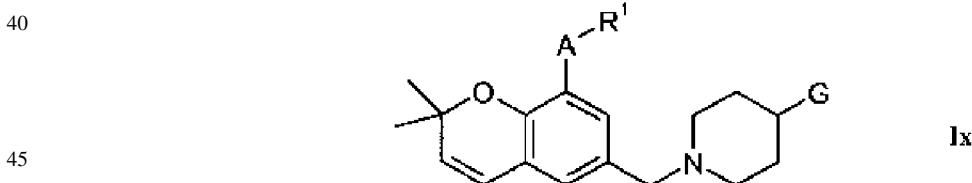
20 halógeno, halógeno-alcoxi C<sub>1-7</sub>, amino, pirrolo, imidazol y

-C(O)OR<sup>4</sup>, en donde, R<sup>4</sup>, es alquilo C<sub>1-7</sub>;

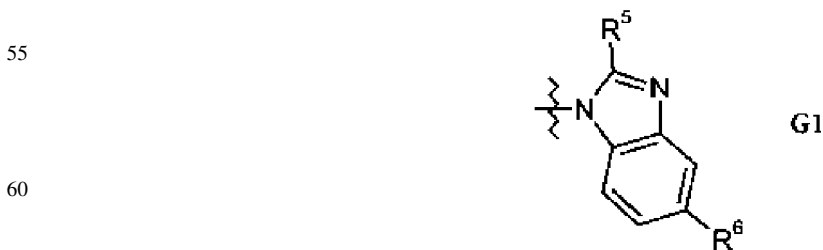
25 Se prefieren más, aquéllos compuestos de la fórmula I en concordancia con la presente invención, en donde, R<sup>2</sup>, se selecciona de entre grupo consistente en hidrógeno, alcoxi C<sub>1-7</sub>, halógeno, halógeno-alcoxi C<sub>1-7</sub>, pirrolo, fenilo sustituido por halógeno y -C(O)OR<sup>4</sup>, en donde, R<sup>4</sup>, es alquilo C<sub>1-7</sub>, siendo especialmente preferidos, aquéllos compuestos en donde, R<sup>2</sup>, es halógeno. De una forma mayormente preferible, R<sup>2</sup>, es cloro.

30 Adicionalmente, además, se prefieren los compuestos de la fórmula de la presente invención, en donde, R<sup>3</sup>, es hidrógeno ó alcoxi C<sub>1-7</sub>.

35 Otro grupo de compuestos preferidos de la fórmula I en concordancia con la presente invención, son aquéllos, en donde R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, se encuentran unidas la una con el otra, para formar un anillo conjuntamente con los átomos de carbono a los cuales se encuentran éstas unidas, y R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son, conjuntamente -O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH=OH-. Éstos son compuestos de la fórmula Ix:



50 Se prefieren los compuestos de la fórmula I, en concordancia con la presente invención, en donde, G, es



65 y en donde, R<sup>5</sup>, es hidrógeno ó alquilo C<sub>1-7</sub> y R<sup>6</sup> es -COOH.

# ES 2 346 826 T3

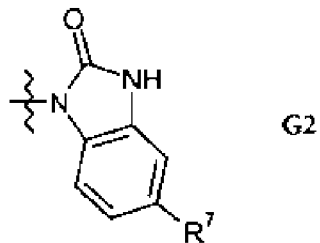
De una forma preferible, R<sup>5</sup>, es metilo.

Adicionalmente, además, se prefieren los compuestos de la fórmula I, en concordancia con la invención, en donde, G, es

5

10

15



y en donde, R<sup>7</sup>, es -COOH.

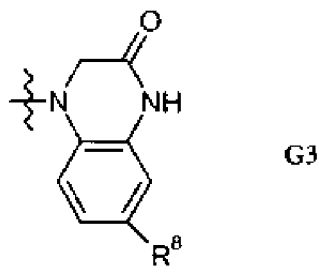
20

Se prefieren, también, los compuestos de la fórmula I, en concordancia con la invención, en donde, G, es

25

30

35



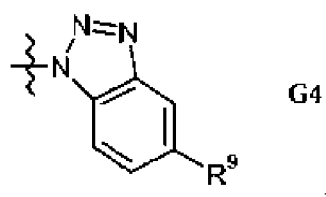
y en donde, R<sup>8</sup>, es -COOH.

40

Se prefieren, adicionalmente, los compuestos de la fórmula I, en concordancia con la invención, en donde, G, es

45

50



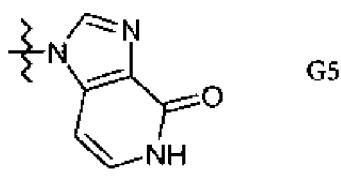
y en donde, R<sup>9</sup>, es -COOH.

55

Se prefieren, también, los compuestos de la fórmula I, en concordancia con la invención, en donde, G, es

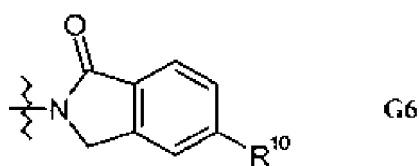
60

65



## ES 2 346 826 T3

Adicionalmente, además, se prefieren los compuestos de la fórmula I, en concordancia con la invención, en donde, G, es



y en donde, R<sup>10</sup>, es hidrógeno o alcoxi C<sub>1-7</sub>.

15 Son especialmente preferidos, aquéllos compuestos de la fórmula I, en donde, R<sup>10</sup>, es metoxi.

Los ejemplos preferidos de compuestos de la fórmula I, son los siguientes:

20 Ácido 1-[1-(3-etoxi-4-fluoro-bencil)-piperidin-4-il]-2-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,

Ácido 1-[1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-2-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,

25 Ácido 1-[1-(4-aliloxi-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-2-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,

Ácido 1-[1-(3-etoxi-4-isopropoxi-bencil)-piperidin-4-il]-2-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,

30 Ácido 1-[1-(3-etoxi-4-isobutoxi-bencil)-piperidin-4-il]-2-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,

Ácido 1-{1-[3-etoxi-4-(1-etil-propoxi)-bencil]-piperidin-4-il}-2-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,

35 Ácido 1-[1-(4-ciclopentiloxi-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-2-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,

Ácido 1-[1-(4-benciloxi-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-2-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,

40 Ácido 1-[1-(4-difluorometoxi-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-2-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,

Ácido 1-[1-(3-isopropoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-2-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,

45 Ácido 1-{1-[3-(2-fluoro-etoxi)-4-metoxi-bencil]-piperidin-4-il}-2-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,

Ácido 1-[1-(3-isobutoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-2-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,

Ácido 1-[1-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-2-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,

50 Ácido 1-[1-(8-etoxi-2,2-dimetil-2H-cromen-6-ilmetil)-piperidin-4-il]-2-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,

Ácido 1-[1-(3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-2-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,

55 Ácido 1-[1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-il]-2-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,

Ácido 1-[1-(3,5-dietoxi-4-fluoro-bencil)-piperidin-4-il]-2-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,

60 Ácido 1-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-2-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,

Ácido 1-[1-(4-bromo-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-2-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,

65 Ácido 1-[1-(4-amino-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-2-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,

Ácido 1-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-il]-2-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,

## ES 2 346 826 T3

- Ácido 1-[1-(3,5-dietoxi-4-etoxicarbonil-bencil)-piperidin-4-il]-2-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,
- Ácido 1-[1-(2,6-dietoxi-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-il]-2-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,
- 5 Ácido 1-[1-(3-etoxi-4-fluoro-bencil)-piperidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,
- Ácido 1-[1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,
- 10 Ácido 1-[1-(3-etoxi-4-hidroxi-bencil)-piperidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,
- Ácido 1-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,
- 15 Ácido 1-[1-(3,4-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,
- Ácido 1-[1-(4-aliloxi-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,
- 20 Ácido 1-[1-(3-etoxi-4-isopropoxi-bencil)-piperidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,
- Ácido 1-[1-(3-etoxi-4-isobutoxi-bencil)-piperidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,
- 25 Ácido 1-{1-[3-etoxi-4-(1-etil-propoxi)-bencil]-piperidin-4-il}-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,
- Ácido 1-[1-(4-ciclopentiloxi-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,
- 30 Ácido 1-[1-(4-benciloxi-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,
- Ácido 1-[1-(4-difluorometoxi-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,
- 35 Ácido 1-[1-(4-metoxi-3-propoxi-bencil)-piperidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,
- Ácido 1-{1-[3-(2-fluoro-etoxi)-4-metoxi-bencil]-piperidin-4-il}-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,
- 40 Ácido 1-[1-(3-butoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,
- Ácido 1-[1-(3-isobutoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,
- 45 Ácido 1-[1-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,
- Ácido 1-[1-(8-etoxi-2,2-dimetil-2H-cromen-6-ilmetil)-piperidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,
- 50 Ácido 1-[1-(3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,
- Ácido 1-[1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,
- 55 Ácido 1-[1-(3,5-dietoxi-4-etoxicarbonil-bencil)-piperidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,
- Ácido 1-[1-(3,5-dietoxi-4-fluoro-bencil)-piperidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,
- 60 Ácido 1-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,
- Ácido 1-[1-(4-bromo-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,
- 65 Ácido 1-[1-(4-amino-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,
- Ácido 1-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,

## ES 2 346 826 T3

- Ácido 1-[1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalin-6-carboxílico,
- Ácido 1-[1-(4-difluorometoxi-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalin-6-carboxílico,
- 5 Ácido 1-[1-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalin-6-carboxílico,
- Ácido 1-[1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-il]-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalin-6-carboxílico,
- 10 Ácido 1-[1-(3,5-dietoxi-4-etoxicarbonil-bencil)-piperidin-4-il]-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalin-6-carboxílico,
- Ácido 1-[1-(3,5-dietoxi-4-fluoro-bencil)-piperidin-4-il]-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalin-6-carboxílico,
- 15 Ácido 1-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalin-6-carboxílico,
- Ácido 1-[1-(4-bromo-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalin-6-carboxílico,
- 20 Ácido 1-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-il]-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalin-6-carboxílico,
- Ácido 1-[1-(2,6-dietoxi-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-il]-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalin-6-carboxí-  
lico,
- 25 Ácido 1-[1-(3-etoxi-4-fluoro-bencil)-piperidin-4-il]-1H-benzotriazol-5-carboxílico,
- Ácido 1-[1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-1H-benzotriazol-5-carboxílico,
- 30 Ácido 1-[1-(3-etoxi-4-hidroxi-bencil)-piperidin-4-il]-1H-benzotriazol-5-carboxílico,
- Ácido 1-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-1H-benzotriazol-5-carboxílico,
- 35 Ácido 1-[1-(3,4-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-1H-benzotriazol-5-carboxílico,
- Ácido 1-[1-(4-aliloxi-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-1H-benzotriazol-5-carboxílico,
- 40 Ácido 1-[1-(3-etoxi-4-isopropoxi-bencil)-piperidin-4-il]-1H-benzotriazol-5-carboxílico,
- Ácido 1-[1-(3-etoxi-4-isobutoxi-bencil)-piperidin-4-il]-1H-benzotriazol-5-carboxílico,
- 45 Ácido 1-[1-(3-etoxi-4-(1-etil-propoxi)-bencil)-piperidin-4-il]-1H-benzotriazol-5-carboxílico,
- Ácido 1-[1-(4-ciclopentiloxi-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-1H-benzotriazol-5-carboxílico,
- 50 Ácido 1-[1-(4-benciloxi-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-1H-benzotriazol-5-carboxílico,
- Ácido 1-[1-(4-difluorometoxi-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-1H-benzotriazol-5-carboxílico,
- 55 Ácido 1-[1-(4-metoxi-3-propoxi-bencil)-piperidin-4-il]-1H-benzotriazol-5-carboxílico,
- Ácido 1-[1-(3-isopropoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-1H-benzotriazol-5-carboxílico,
- 60 Ácido 1-[1-(3-aliloxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-1H-benzotriazol-5-carboxílico,
- Ácido 1-[1-(4-metoxi-3-prop-2-iniloxi-bencil)-piperidin-4-il]-1H-benzotriazol-5-carboxílico,
- 65 Ácido 1-[1-(3-butoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-1H-benzotriazol-5-carboxílico,
- Ácido 1-[1-(3-isobutoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-1H-benzotriazol-5-carboxílico,
- Ácido 1-[1-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-1H-benzotriazol-5-carboxílico,

## ES 2 346 826 T3

Ácido 1-[1-(8-etoxi-2,2-dimetil-2H-cromen-6-ilmetil)-piperidin-4-il]-1H-benzotriazol-5-carboxílico,  
Ácido 1-[1-(3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-1H-benzotriazol-5-carboxílico,  
5 Ácido 1-[1-(3,5-dietoxi-4-fluoro-bencil)-piperidin-4-il]-1H-benzotriazol-5-carboxílico,  
Ácido 1-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-1H-benzotriazol-5-carboxílico,  
10 Ácido 1-[1-(4-bromo-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-1H-benzotriazol-5-carboxílico,  
Ácido 1-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-il]-1H-benzotriazol-5-carboxílico,  
15 1-[1-(3-etoxi-4-metil-bencil)-piperidin-4-il]-1,5-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-4-ona,  
1-[1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-1,5-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-4-ona,  
1-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-1,5-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-4-ona,  
20 1-[1-(3-etoxi-4-isopropoxi-bencil)-piperidin-4-il]-1,5-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-4-ona,  
1-[1-(3-etoxi-4-isobutoxi-bencil)-piperidin-4-il]-1,5-dihidro-imidazo [4,5-c]piridin-4-ona,  
25 1-{1-[3-etoxi-4-(1-etil-propoxi)-bencil]-piperidin-4-il}-1,5-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-4-ona,  
1-[1-(4-ciclopentiloxi-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-1,5-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-4-ona,  
1-[1-(4-benciloxi-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-1,5-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-4-ona,  
30 1-[1-(4-difluorometoxi-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-1,5-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-4-ona,  
1-[1-(3-isobutoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-1,5-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-4-ona,  
35 1-[1-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-1,5-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-4-ona,  
1-[1-(8-etoxi-2,2-dimetil-2H-cromen-6-ilmetil)-piperidin-4-il]-1,5-dihidro-imidazo [4,5-c] piridin-4-ona,  
1-[1-(3,5-dietoxi-4-fluoro-bencil)-piperidin-4-il]-1,5-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-4-ona,  
40 1-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-1,5-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-4-ona,  
1-[1-(4-bromo-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-1,5-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-4-ona,  
45 1-[1-(4-amino-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-1,5-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-4-ona,  
1-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-il]-1,5-dihidro-imidazo [4,5-c]piridin-4-ona,  
1-[1-(2,6-dietoxi-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-il]-1,5-dihidro-imidazo [4,5-c] piridin-4-ona,  
50 2-[1-(3-etoxi-4-metil-bencil)-piperidin-4-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,  
2-[1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,  
55 2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluoro-bencil)-piperidin-4-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,  
2-[1-(2-etoxi-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,  
2-[1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-il]-5-metoxi-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,  
60 2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluoro-bencil)-piperidin-4-il]-5-metoxi-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,  
2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-il]-5-metoxi-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,  
65 2-[1-(2-etoxi-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-il]-5-metoxi-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,  
y sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

## ES 2 346 826 T3

Se prefieren especialmente, los siguientes compuestos de la fórmula I de la presente invención:

Ácido 1-[1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-2-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,

5 Ácido 1-{1-[3-etoxi-4-(1-etil-propoxi)-bencil]-piperidin-4-il}-2-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,

Ácido 1-[1-(8-etoxi-2,2-dimetil-2H-cromen-6-ilmetil)-piperidin-4-il]-2-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,

10 Ácido 1-[1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-il]-2-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,

Ácido 1-[1-(3,5-dietoxi-4-fluoro-bencil)-piperidin-4-il]-2-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,

15 Ácido 1-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-2-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,

Ácido 1-[1-(4-bromo-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-2-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,

20 Ácido 1-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-il]-2-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,

Ácido 1-[1-(3,5-dietoxi-4-etoxicarbonil-bencil)-piperidin-4-il]-2-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,

25 Ácido 1-[1-(2,6-dietoxi-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-il]-2-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,

Ácido 1-[1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,

30 Ácido 1-[1-(4-difluorometoxi-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,

Ácido 1-[1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,

35 Ácido 1-[1-(3,5-dietoxi-4-fluoro-bencil)-piperidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,

Ácido 1-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,

40 Ácido 1-[1-(4-bromo-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,

Ácido 1-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,

45 Ácido 1-[1-(4-bromo-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalin-6-carboxílico,

Ácido 1-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-il]-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalin-6-carboxílico,

Ácido 1-[1-(2,6-dietoxi-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-il]-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalin-6-carboxí-  
lico,

50 Ácido 1-[1-(3-etoxi-4-fluoro-bencil)-piperidin-4-il]-1H-benzotriazol-5-carboxílico,

Ácido 1-[1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-1H-benzotriazol-5-carboxílico,

55 Ácido 1-[1-(4-difluorometoxi-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-1H-benzotriazol-5-carboxílico,

Ácido 1-[1-(3-butoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-1H-benzotriazol-5-carboxílico,

60 Ácido 1-[1-(3-isobutoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-1H-benzotriazol-5-carboxílico,

Ácido 1-[1-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-1H-benzotriazol-5-carboxílico,

65 Ácido 1-[1-(3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-1H-benzotriazol-5-carboxílico,

Ácido 1-[1-(3,5-dietoxi-4-fluoro-bencil)-piperidin-4-il]-1H-benzotriazol-5-carboxílico,

## ES 2 346 826 T3

Ácido 1-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-1H-benzotriazol-5-carboxílico,

Ácido 1-[1-(4-bromo-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-1H-benzotriazol-5-carboxílico,

Ácido 1-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-il]-1H-benzotriazol-5-carboxílico,

1-[1-(4-bromo-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-1,5-dihidro-imidazo [4,5-c] piridin-4-ona,

1-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-il]-1,5-dihidro-imidazo [4,5-c]piridin-4-ona,

1-[1-(2,6-dietoxi-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-il]-1,5-dihidro-imidazo [4,5-c] piridin-4-ona,

2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-il]-5-metoxi-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,

y sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

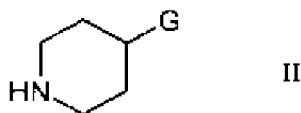
Adicionalmente, además, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I, individualmente, constituyen formas preferidas de presentación de la presente invención.

Los compuestos de la fórmula I, pueden tener uno o más átomos de carbono asimétricos, y pueden existir en forma de enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros como tales, como por ejemplo, racematos, diastereoisómeros ópticamente puros, mezclas de diastereoisómeros, racematos diastereoisoméricos, o mezclas de racematos diastereoisoméricos. Las formas ópticamente activas, pueden obtenerse, por ejemplo, mediante la resolución de los racematos, mediante síntesis asimétrica, o cromatografía asimétrica (cromatografía con absorbentes quirales ó eluyentes). La invención, abarca a todas estas formas.

Se apreciará el hecho de que, los compuestos de la fórmula general I, en esta invención, pueden derivatizarse como grupos funcionales, para proporcionar derivados que sean capaces de una conversión retroactiva, a los compuestos progenitores, *in vivo*. Los derivados fisiológicamente aceptables y metabólicamente lábiles, los cuales son capaces de producir los compuestos progenitores de la formula general I, *in vivo*, se encuentran, también, dentro del ámbito de la presente invención.

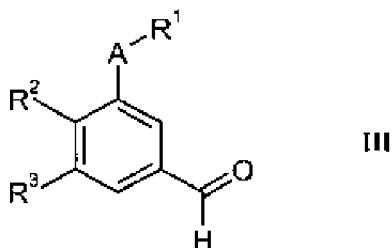
Un aspecto adicional de la presente invención, es el procedimiento para la fabricación de compuestos de la fórmula I, tal y como se ha definido anteriormente, arriba, procedimiento éste, el cual comprende

a) hacer reaccionar una piperidina de la fórmula



en donde, G, es tal y como se ha definido aquí, anteriormente, arriba,

con un aldehído de la fórmula

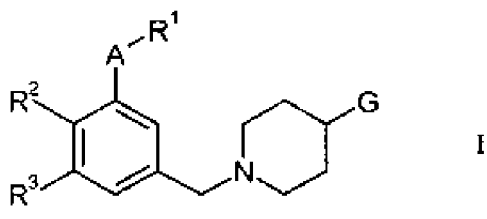


en donde, A y R<sup>1</sup> a R<sup>3</sup>, son tal y como se han definido aquí, anteriormente, arriba,

# ES 2 346 826 T3

procediendo a emplear un agente reductor, para obtener un compuesto de la fórmula

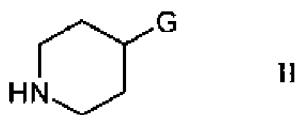
5



15 y, en caso deseado, convertir el compuesto de la fórmula I, en una sal farmacéuticamente aceptable; o de una forma alternativa;

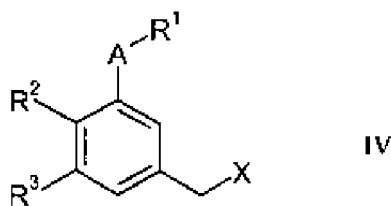
b) procediendo a alquilar una piperidina de la fórmula

20



en donde, G, es tal y como se ha definido aquí, anteriormente, arriba,  
con un compuesto de la fórmula

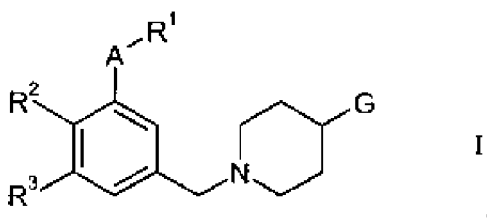
30



40

en donde, A y R<sup>1</sup> a R<sup>3</sup>, son tal y como se han definido aquí, anteriormente, arriba, y X es un grupo saliente,  
bajo condiciones básicas, para obtener un compuesto de la fórmula

45

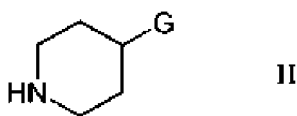


55

y, en caso deseado, convertir el compuesto de la fórmula I, en una sal farmacéuticamente aceptable; o de una forma alternativa;

c) procediendo a hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

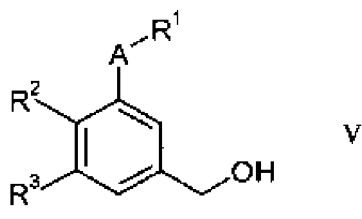
60



en donde, G, es tal y como se ha definido aquí, anteriormente, arriba,

con un compuesto de la fórmula

5

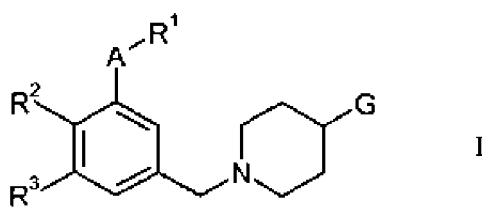


10

15

en donde, A y R<sup>1</sup> a R<sup>3</sup>, son tal y como se han definido aquí, anteriormente, arriba, en presencia de una trialquilfosfina y un compuesto diazónico, para obtener un compuesto de la fórmula

20



25

30

y, en caso deseado, convertir el compuesto de la fórmula I, en una sal farmacéuticamente aceptable.

35

La invención, se refiere, adicionalmente, a compuestos de la fórmula I, tal y como se definen anteriormente, arriba, cuando se fabrican según un procedimiento como se ha definido anteriormente, arriba.

40

Los agentes reductores apropiados, se seleccionan, de una forma preferible, de entre el grupo consistente en un complejo piridina-BH<sub>3</sub>, NaBH(OAc)<sub>3</sub> y NCNBH<sub>3</sub>. La reacción, puede realizarse bajo condiciones ácidas, mediante la utilización de un ácido, tal como el ácido acético o el ácido fórmico, o un ácido de Lewis (como por ejemplo, Ti(PeO)<sub>4</sub>, ZnCl<sub>2</sub>), ó bajo condiciones tamponadas (como por ejemplo, en presencia de ácido acético y una amina terciaria, como la N-etildiisopropilamina ó la trietilamina), en un disolvente apropiado, tal como el diclorometano, el dicloroetano, el etanol ó el isopropanol (o mezcla de éstos), a la temperatura ambiente o a temperaturas elevadas, utilizando un medio de calentamiento natural, o procediendo a calentar mediante irradiación de microondas.

45

Los grupos salientes X apropiados, son haluros, mesilatos o tosilatos, o alcoholes que contienen otro grupo saliente. Los grupos salientes apropiados, se seleccionan de entre el grupo consistente en yoduro, bromuro, metanosulfonato, y cloruro.

50

Las trialquilfosfinas apropiadas, son la tributilfosfina y la trifenilfosfina.

Los compuestos diazónicos apropiados, son el azodicarboxalato de dietilo (DEAD), el azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) ó el azodicarboxilato de tert.-butilo.

55

Tal y como se ha descrito anteriormente, arriba, los compuestos de la fórmula I de la presente invención, pueden utilizarse como medicamentos, para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades que se encuentran asociadas con la modulación de los receptores de SST, subtipo 5.

60

Las enfermedades que se encuentran asociadas con los receptores del tipo 5, de la modulación de SST, son enfermedades tales como las consistentes en la diabetes mellitus, particularmente, la diabetes mellitus del tipo II, la tolerancia debilitada a la glucosa, en ayunas, la tolerancia debilitada a la glucosa, complicaciones diabéticas micro- y macrovasculares, en pacientes que tienen diabetes mellitus tipo I, diabetes mellitus post-transplantes, en pacientes que tienen diabetes mellitus tipo I, diabetes gestacional, obesidad, enfermedades inflamatorias del intestino, tales como la enfermedad de Crohn o colitis ulcerante, malabsorción, enfermedades autoinmunes, tales como la artritis reumatoidea, osteoartritis, psoriasis, y otros trastornos de la piel, e inmunodeficiencias. Las complicaciones microvasculares de la diabetes, incluyen a la neuropatía diabética y la retinopatía diabética, en donde, las complicaciones asociadas con la diabetes, conducen a un riesgo incrementante para el infarto de miocardio, la apoplejía y las amputaciones de extremidades inferiores.

65

## ES 2 346 826 T3

El uso de medicamentos para el tratamiento y/o la prevención diabetes mellitus, particularmente, la diabetes mellitus tipo II, la tolerancia debilitada a la glucosa en ayunas, o la intolerancia debilitada a la glucosa, es el uso preferido.

5 La invención, se refiere, asimismo, a composiciones farmacéutica que comprenden un compuestos, tal y como se ha definido anteriormente, arriba, y un soporte o portador aceptable y/o adyuvante aceptable.

10 Adicionalmente, además, la invención, se refiere a compuestos, tal y como se han definido anteriormente, arriba, para su uso como sustancias terapéuticamente activas, particularmente, como sustancias terapéuticamente activas, para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades que se encuentran asociadas con la modulación de receptores de SST, del subtipo 5.

15 En otra forma de presentación, la invención, se refiere a un procedimiento para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades que se encuentran asociadas con la modulación de receptores de SST, subtipo 5, procedimiento éste, el cual comprende la administración de un compuesto de la fórmula I, a un humano o a un animal. El procedimiento para el tratamiento y/o prevención de la diabetes mellitus, particularmente, la diabetes mellitus del tipo II, tolerancia debilitada a la glucosa, en ayunas, o intolerancia debilitada a la glucosa, es el mayormente preferido.

20 La invención, se refiere adicionalmente al uso de compuestos, tal y como se han definido anteriormente, para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades que se encuentran asociadas con la modulación de receptores de SST, del subtipo 5.

25 Adicionalmente, además, la invención, se refiere al uso de compuestos, tal y como se han definido anteriormente, arriba, para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades que se encuentran asociadas con la modulación de receptores de SST, de subtipo 5. Los ejemplos preferidos de tales tipos de enfermedades, son la diabetes mellitus del tipo II, particularmente, la tolerancia debilitada a la glucosa, en ayunas, o la intolerancia debilitada a la glucosa.

30 Los compuestos de la fórmula I, pueden fabricarse mediante los procedimientos que se proporcionan posteriormente, más abajo, a continuación, mediante los procedimientos proporcionados en los ejemplos o mediante procedimientos análogos. Las condiciones apropiadas de reacción, para las etapas individuales de reacción, son reacciones estándar, y son conocidas por parte de aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica. Los materiales de partida, o bien se encuentran comercialmente disponibles, o bien éstos pueden prepararse mediante procedimientos análogos a los procedimientos que se facilitan más abajo, a continuación, mediante procedimientos que se describen en las referencias citadas, en el texto o en los ejemplos, o bien mediante procedimientos que son conocidos en el arte especializado de la técnica.

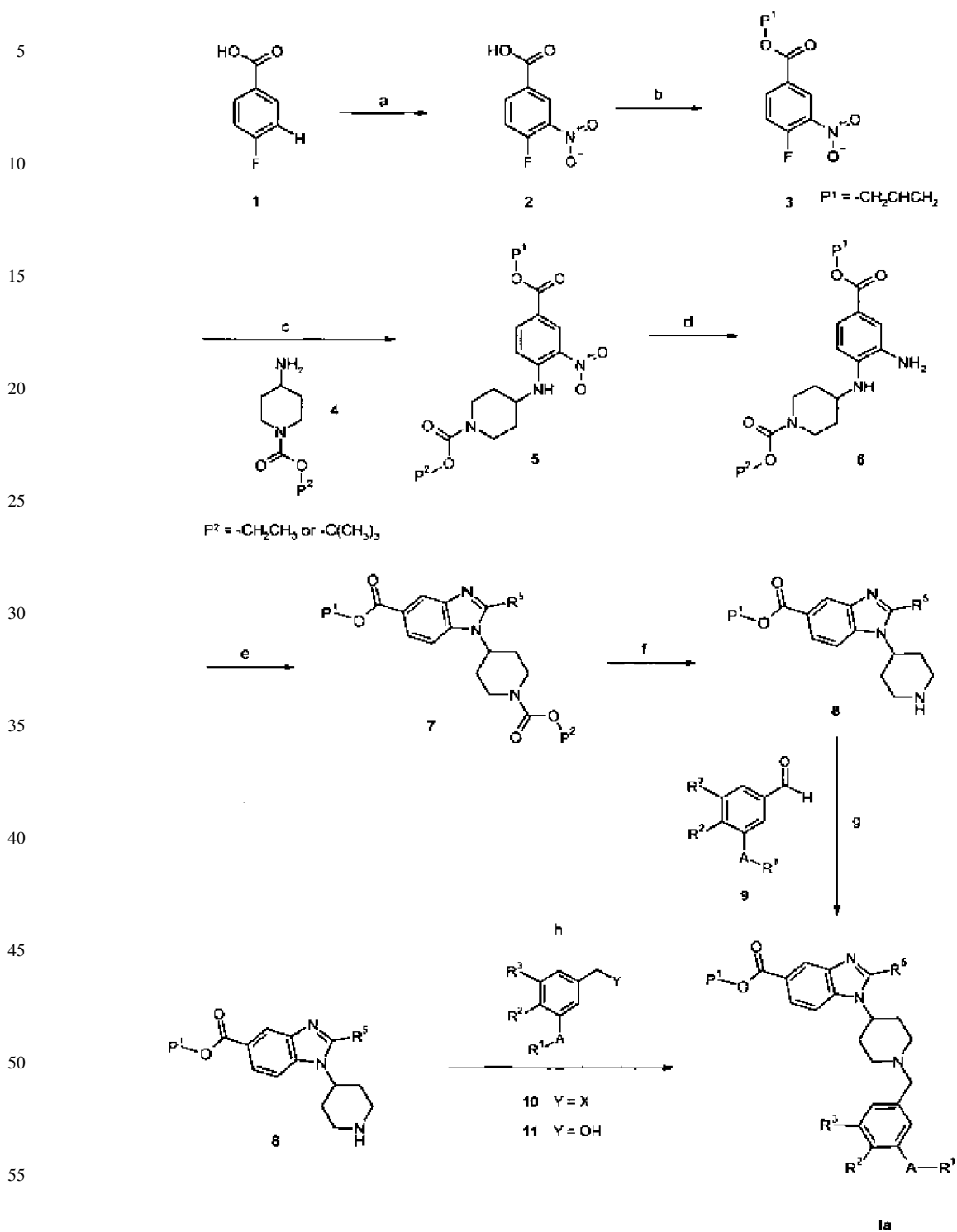
35 La síntesis de compuestos con la estructura I general, particularmente, compuestos en concordancia con las fórmulas Ia, a If, se describen en los esquemas 1 a 6.

40 Las síntesis de compuestos en concordancia con la fórmula Ia, puede realizarse en concordancia con el esquema 1. Partiendo de ácidos para-fluoro-benzóicos, apropiadamente sustituidos, 1, nitración con nitrato potásico en ácido sulfúrico concentrado, de una forma preferible, a la temperatura ambiente, proporcionan nitro-derivados 2 (esquema 1, etapa a). La introducción de un grupo protector apropiado del ácido carboxílico apropiado (véase Protective Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene y P. G. M. Wuts, 3ª Edición, 1999, Wiley-Interscience), tal como un éster arílico, proporciona el acceso a derivados 3 (esquema 1, etapa b). La esterificación, puede llevarse a cabo utilizando un haluro de alilo (como por ejemplo, bromuro de alilo), en presencia de una base, tal como el carbonato potásico o el carbonato sódico, en un disolvente apropiados, tal como la N,N-dimetilformamida (DMF), tetrahidrofurano (THF), ó dioxano (o mezclas de éstos), a la temperatura ambiente o a temperaturas elevadas, utilizando un calentamiento natural o un calentamiento mediante irradiación con microondas. De una forma apropiada, los ácidos nitro-fluoro-benzoicos, 3, experimentan una sustitución nucleofílica aromática ( $SN_{Ar}$ ), con 4-aminopiperidinas 4, en un disolvente tal como la DMF, y en presencia de una base de amina terciaria, apropiada, (por ejemplo, trietilamina, N-etildisopropilamina), a temperaturas preferiblemente elevadas, para proporcionar intermediarios 5 (esquema 1, etapa c). La reducción del grupo nitro, en el compuesto 5, proporcionando el correspondiente derivado de anilina, 6, puede realizarse de una forma que sea familiar para cualquier persona especializada en el arte especializado de la técnica. tal como una reducción con Zn, en presencia de ácido suave, a la temperatura ambiente, o procediendo a calentar a reflujo (Esquema 1, etapa d). La formación de derivativo de benzoimidazol, 7, puede efectuarse mediante un cierre de anillo de anilina, 6, con acetaldehído, en presencia de acetato de cobre(II), en un disolvente prótico polar, tal como etanol, y procediendo a calentar a reflujo. El grupo protector alquiloxicarbonilo, presente en compuestos 7, puede retirarse, utilizando, por ejemplo, bromuro de hidrógeno acuoso al 48%, ó ácido clorhídrico acuoso al 37%, como reactivo, de una forma preferible, a elevadas temperaturas, para dividir un carbamato de etilo, o utilizando ácido trifluoroacético, o ácido clorhídrico, en un disolvente tal como diclorometano (DCM), dioxano ó THF, de una forma preferible, a la temperatura ambiente, para retirar el grupo protector tert.-butiloxicarbonilo (BOC) (véase Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene y P. G. M. Wuts, 3ª Edición, 1999, Wiley-Interscience), proporcionando piperidinas de la fórmula 8 (esquema 1, etapa f).

65

ES 2 346 826 T3

Esquema 1



60 La N-alkilación reductora de piperidinas 8, con aldehídos 9, en presencia de un agente reductor, tal como un complejo de piridina-BH<sub>3</sub>, NaBH(OAc)<sub>3</sub>, ó NaCNBH<sub>3</sub>, bajo condiciones ácidas (como por ejemplo, ácido acético, ácido fórmico), utilizando un ácido de Lewis (como por ejemplo, Ti(iPrO)<sub>4</sub>, ZnCl<sub>2</sub>) o bajo condiciones tamponizadas, como por ejemplo, en presencia de ácido acético y una amina terciaria, como la N-etildiisopropilamina o la trietilamina, en un disolvente adecuado, tal como diclorometano (DCM), dicloroetano, etanol ó isopropanol (o mezclas de éstos), a la temperatura ambiente o a elevadas temperaturas, utilizando un calentamiento convencional o mediante irradiación por microondas, proporciona las estructuras 1a (esquema 1, etapa g). En la etapa de acoplamiento, pueden utilizarse, a dicho efecto, las piperidinas de la fórmula 8, bien ya sea como sal, como por ejemplo, clorhidrato o bromhidrato, o bien ya sea como la correspondiente amina libre.

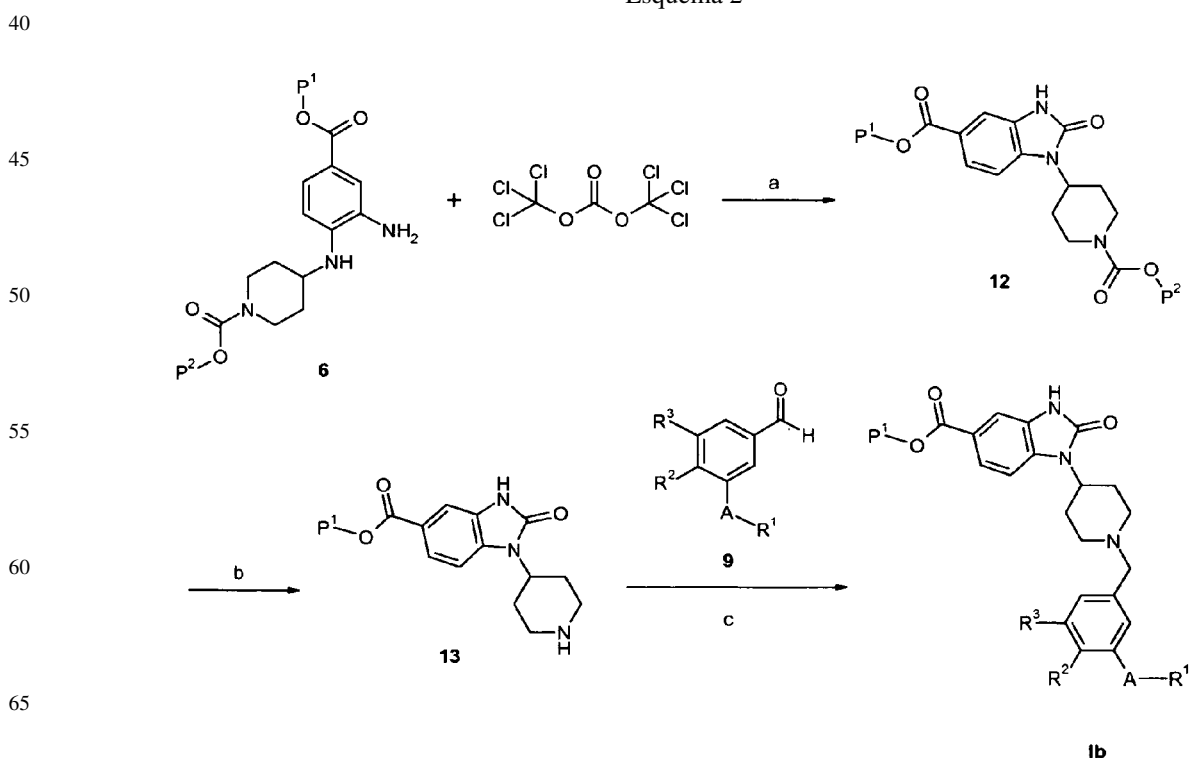
65

Los compuestos diana de la fórmula Ia, pueden también fabricarse, mediante una alquilación directa de las piperidinas 8, con haluros, mesilatos, tosilatos o alcoholes apropiados, en cualquier otro grupo saliente X de la estructura general 10, en un disolvente, tal como la DMF, diclorometano, dicloroetano, o acetona, a la temperatura ambiente o a temperaturas elevadas, utilizando un calentamiento convencional o un calentamiento mediante irradiación por microondas, mediante la adición de una base inorgánica (como por ejemplo,  $\text{CS}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ) o mediante reacciones de alquilación análogas (esquema 1, etapa h).

De una forma alternativa, las estructuras diana de la fórmula Ia, pueden ser accesibles mediante la reacción de Mitsunobu, (D. L. Hughes, *The Mitsunobu Reaction*, in *Organic Reactions*, Volumen 42, 1992, John Wiley & Sons, New York; páginas. 335-656), aplicando alcoholes 11, activados mediante una mezcla de una fosfina, como una trialquilfosfina, tal como la tributilfosfina  $(\text{n-Bu})_3\text{P}$ , la trifenilfosfina  $(\text{Ph}_3\text{P})$ , y por estilo, y un compuesto diazótico, como el azodicarboxilato de dietilo (DEAD), el azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) o el azodicarboxilato de di-tert-butilo, y por el estilo, en un disolvente usualmente utilizado para las transformaciones de este tipo, como THF, tolueno, DCM, y por el estilo (esquema 1, etapa h). No existe ninguna restricción particular, sobre la naturaleza del disolvente a ser empleado, siempre y cuando que, éste, no presente efectos adversos sobre la reacción o sobre los reactivos involucrados, y que éste pueda disolver los reactivos, por lo menos, en cierta extensión. La reacción, puede tener lugar dentro de un amplio rango de temperaturas, el cual puede estar comprendido dentro de unos márgenes que van desde la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo, del disolvente empleado.

Las estructuras diana Ib, vía benzoimidazoles 12, son accesibles vía benzoimidazoles 12, los cuales pueden sintetizarse mediante reacción de cierre de anillo de anilina, 6, con una fuente apropiada, activada de carbonilo, tal como el trifosgeno, en presencia de una base de amina terciaria (como por ejemplo, trietilamina, N-etildisopropilamina), en un disolvente apropiado, como tolueno, DCM ó por el estilo (esquema 2, etapa a). La reacción, puede llevarse a cabo a la temperatura ambiente, o a temperaturas elevadas, a cuyo efecto, pueden ser preferibles las altas temperaturas. La retirada del grupo protector alcóxicarbonilo, en 12, bajo una catálisis de ácido fuerte (esquema 2, etapa b), y alquilación reductora, con aldehídos 9, ó alquilación directa con intermediarios 10, bajo unas condiciones como las previamente discutidas, proporcionan acceso a los compuestos diana Ib (esquema 2, etapa c). De una forma alternativa, los compuestos de la fórmula Ib, pueden también fabricarse mediante alquilación directa de piridinas 13, con haluros, mesilatos, tosilatos o alcoholes apropiados, transformados en cualquier otro grupo saliente X de la estructura general 10, ó mediante reacciones de alquilación análogas. Las estructuras diana de la fórmula Ib, pueden también ser accesibles mediante la reacción de Mitsunobu, (D. L. Hughes, *The Mitsunobu Reaction*, in *Organic Reactions*, Volumen 42, 1992, John Wiley & Sons, New York; páginas 335-656), aplicando alcoholes 11, activados mediante una mezcla de una fosfina, como una trialquilfosfina, tal como la tributilfosfina  $(\text{n-Bu})_3\text{P}$ , la trifenilfosfina  $(\text{Ph}_3\text{P})$ , y por estilo, y un compuesto diazótico, como el azodicarboxilato de dietilo (DEAD), el azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) o el azodicarboxilato de di-tert-butilo, y por el estilo, en un disolvente usualmente utilizado para las transformaciones de este tipo, como THF, tolueno, DCM, y por el estilo.

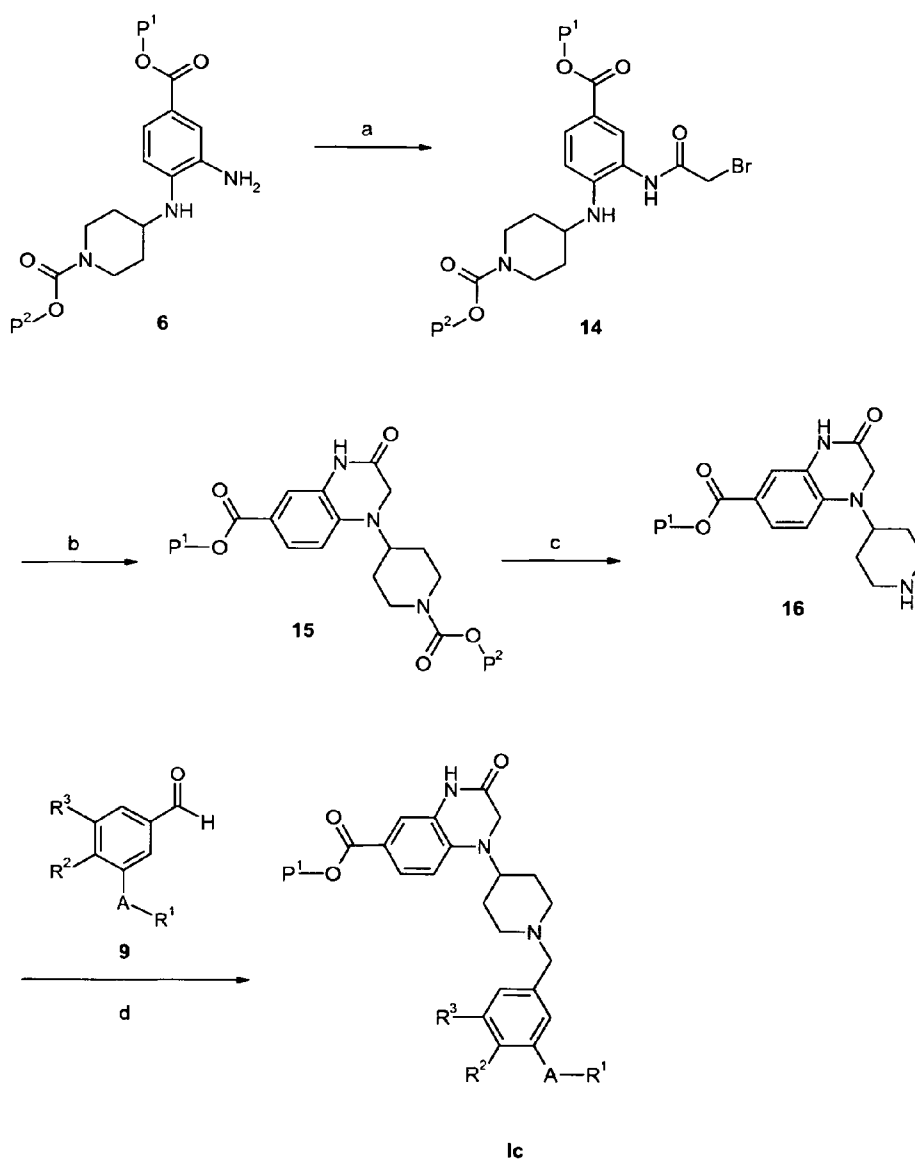
Esquema 2



## ES 2 346 826 T3

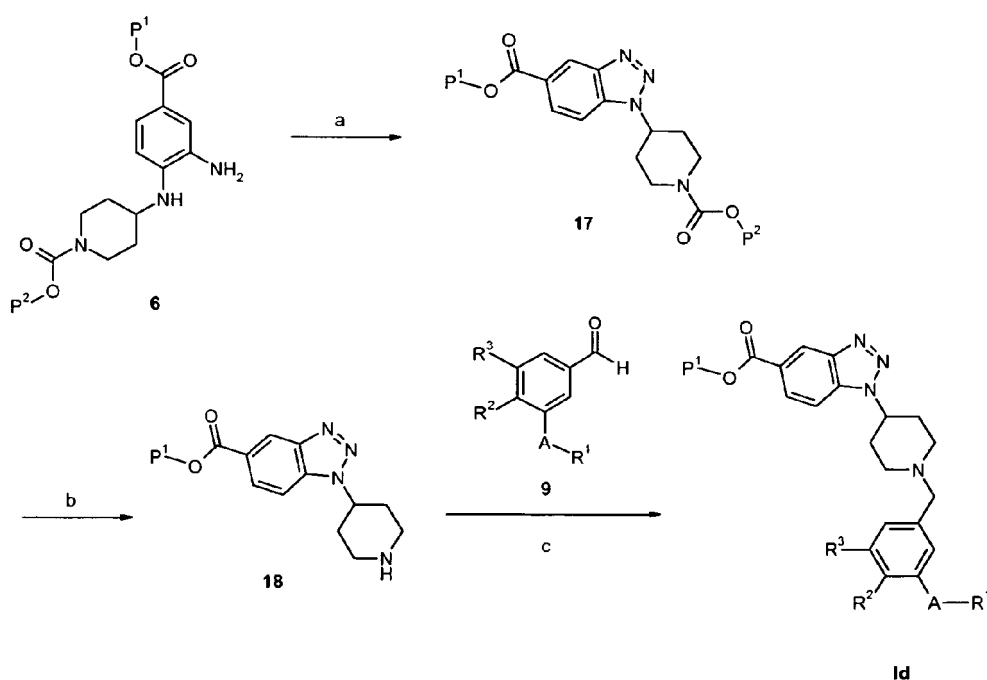
Los compuestos diana de las estructuras generales Ic, pueden realizarse mediante la formación de eslabones de amida de anilina 6, con un haluro de bromoaceto, de una forma preferible, cloruro de bromoaceto, en presencia de una base de amina terciaria (como por ejemplo, trietilamina, N-etildiisopropilamina), en un disolvente apropiado, como tolueno, DCM ó por el estilo (esquema 2, etapa a). La reacción, puede llevarse a cabo a la temperatura ambiente, o a temperaturas elevadas (esquema 3, etapa a). la reacción de cierre de anillo del intermediario de amida 14, a tetrahidro-quinoxalina, 15, se lleva entonces a cabo, mediante un calentamiento convencional, o mediante un calentamiento por irradiación de microondas, en presencia de una amina terciaria, tal como la N-etildiisopropilamina (esquema 3, etapa b). La eliminación del grupo protector alquilcarboxicarbonilo, en 15, bajo condiciones de ácido fuerte, (esquema 3, etapa c), y alquilación reductora con aldehídos 9, ó alquilación directa con intermediarios 10, bajo unas condiciones tales como la previamente discutidas, dan acceso a los compuestos diana Ic (esquema 3, etapa d). Las estructuras diana de la fórmula Ic, pueden también ser accesibles mediante la reacción de Mitsunobu, (D. L. Hughes, The Mitsunobu Reaction, in Organic Reactions, Volumen 42, 1992, John Wiley & Sons, New York; páginas 335-656), aplicando alcoholes 11, activados mediante una mezcla de una fosfina, como una trialquilfosfina, tal como la tributilfosfina ((n-Bu)<sub>3</sub>P), la trifenilfosfina (Ph<sub>3</sub>P), y por estilo, y un compuesto diazótico, como el azodicarboxilato de dietilo (DEAD), el azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) o el azodicarboxilato de di-tert.-butilo, y por el estilo, en un disolvente usualmente utilizado para las transformaciones de este tipo, como THF, tolueno, DCM, y por el estilo.

Esquema 3



Los compuestos diana de las estructuras generales Id, pueden prepararse mediante diazotación de anilina 6 con nitrito sódico, bajo unas condiciones de reacción fuertemente ácidas (como por ejemplo, ácido clorhídrico) (esquema 4, etapa a). El catión diazonio, formado *in situ*, cierra espontáneamente el anillo, al intermediario benzotriazol, 17. la eliminación del grupo protector alquilcarbonilo, en 17, bajo una catálisis de ácido fuerte (esquema 4, etapa b), y alquilación reductora, con aldehídos 9, ó una alquilación directa con el intermediario 10, bajo unas condiciones como las previamente discutidas, proporciona el acceso a los compuestos diana Id (esquema 4, etapa c). De una forma alternativa, los compuestos diana de la fórmula Id, pueden también fabricarse mediante la reacción de Mitsunobu, (D. L. Hughes, The Mitsunobu Reaction, in Organic Reactions, Volumen 42, 1992, John Wiley & Sons, New York; páginas 335-656), con alcoholes 11.

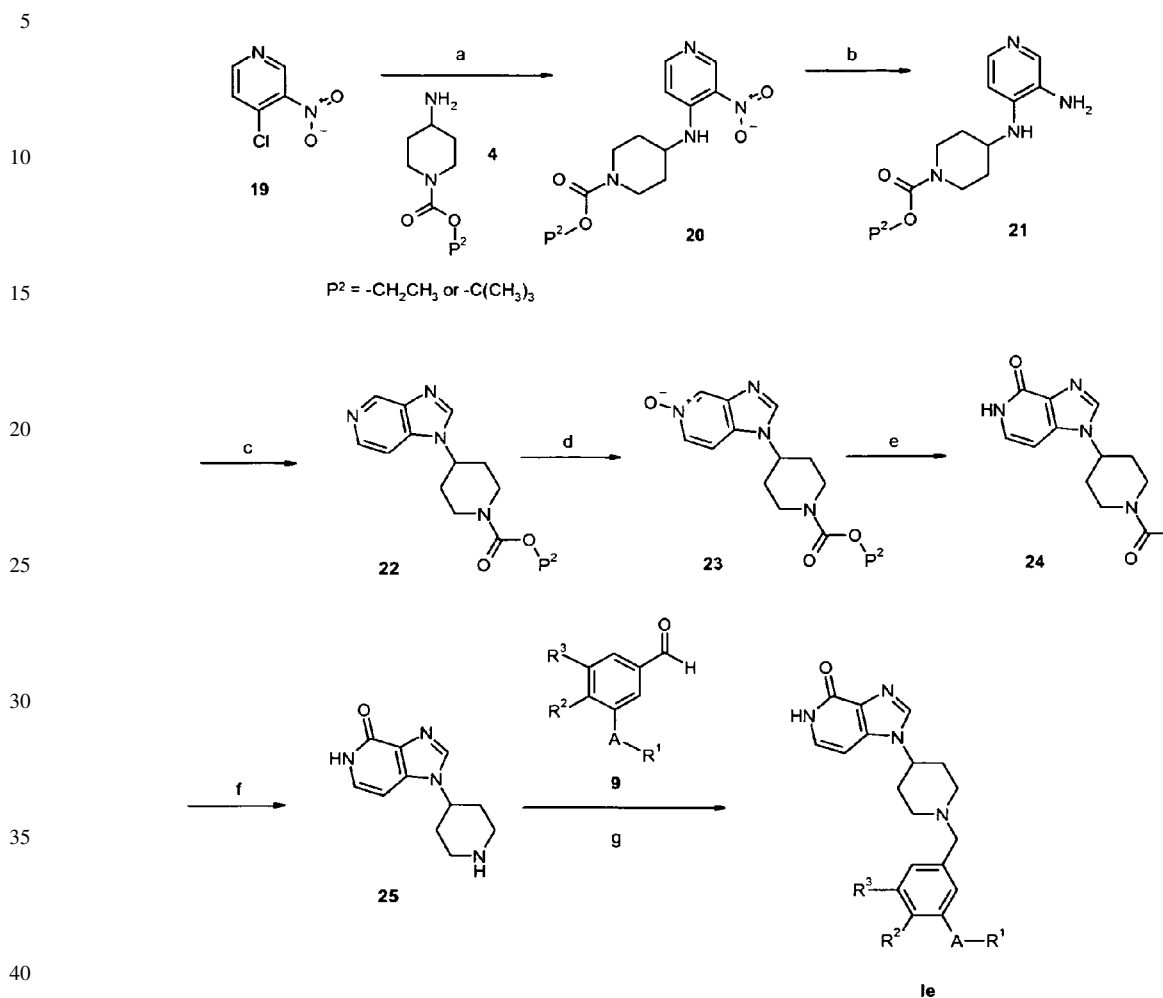
Esquema 4



La síntesis de estructuras diana Ie, comienza con sustitución aromática nucleofílica ( $SN_{Ar}$ ), de 4-cloro-3-nitropiridinas, apropiadamente sustituidas, 19, con amino-piperidinas 4, en un disolvente, tal como DMF, y la presencia de una amina terciaria apropiada (como por ejemplo, trietilamina, N-etildiisopropilamina), a la temperatura ambiente, o a temperaturas elevadas (esquema 5, etapa a). El grupo 5 de los intermediarios 20, puede reducirse a la correspondiente derivado de anilina, 21, mediante reducción con hidrógeno, bajo catálisis de paladio sobre carbono, a la temperatura ambiente o a una presión ligeramente elevada, utilizando un alcohol de bajo punto de ebullición, tal como metanol ó etanol (esquema 5, etapa b). La formación del derivado de imidazo[4,5-c]piridina 22, puede llevarse a cabo mediante un tratamiento con anilina 21, con ortoformiato de trietilo, bajo catálisis con ácido (por ejemplo, ácido tolueno-4-sulfónico), en un disolvente inerte, tal como tolueno, a la temperatura ambiente o a una temperatura elevada (esquema 5, etapa c). De una forma preferible, la reacción, se lleva a cabo a la temperatura de reflujo de tolueno.

# ES 2 346 826 T3

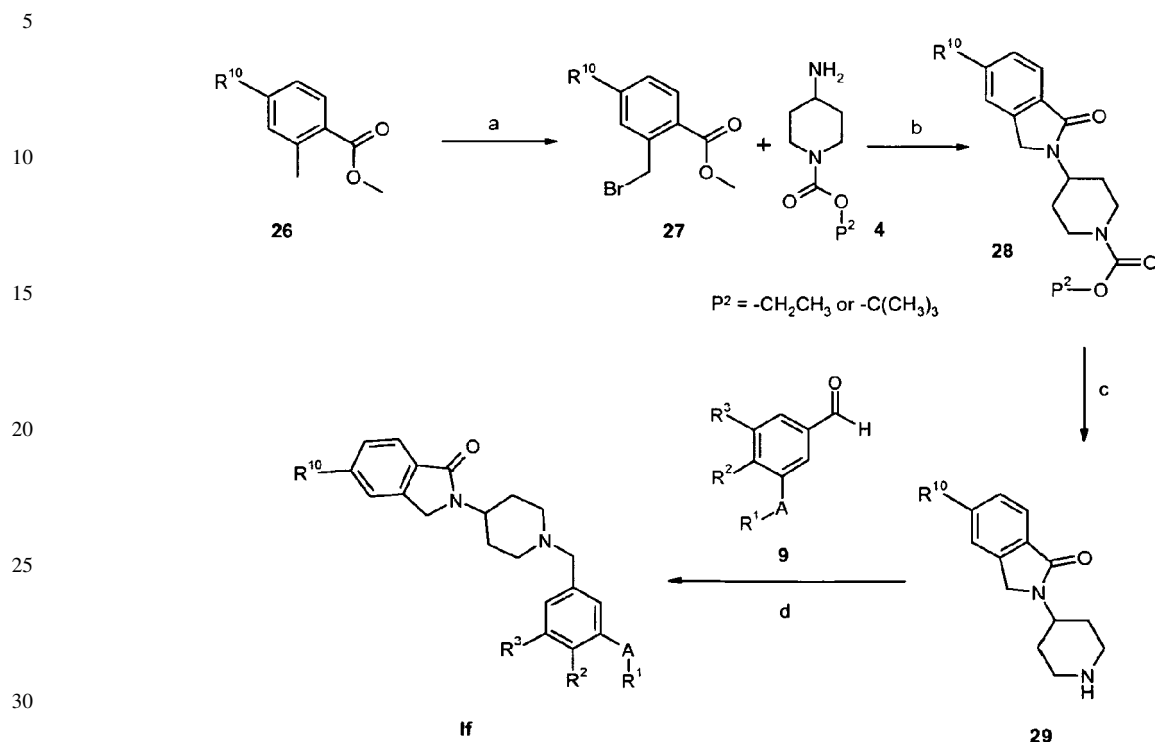
## Esquema 5



45 La oxidación del compuesto 22, a óxido de piridina, 23, se lleva a cabo mediante un tratamiento con ácido 3-cloro-perbenzóico, a la temperatura ambiente o a una temperatura eleva, en un disolvente tal como el DCM (esquema 5, etapa d). La migración de oxígeno del óxido de N, 23, a imidazol [4,5c]-piridinona, 24, se induce mediante el calentamiento, a reflujo, en presencia de anhídrido acético (esquema 5, etapa e). Mediante las mismas condiciones de reacción, el grupo protector tert.-butiloxycarbonilo (BOC), en 23, se cambia a la correspondiente acetamida, lo cual puede llevarse a cabo bajo unas condiciones de catálisis de ácido fuerte, de una forma preferible, a elevadas temperaturas (esquema 5, etapa f). La alquilación reductora de la piperidina 25, con los aldehídos 9, ó la alquilación directa con los intermediarios 10, bajo unas condiciones tales como las anteriormente discutidas, proporcionan un acceso directo a los compuestos diana 1e (esquema 5, etapa g). De una forma alternativa, los compuestos diana de la fórmula 1e, pueden también fabricarse mediante la reacción de Mitsunobu, (D. L. Hughes, The Mitsunobu Reaction, in Organic Reactions, Volumen 42, 1992, John Wiley & Sons, New York; páginas 335-656), con alcoholes 11, tal y como se ha mostrado anteriormente, arriba.

Los compuestos diana de las estructuras generales 1e, pueden prepararse, partiendo de bromación radical del grupo metilo, en 26, mediante, por ejemplo, procediendo a calentar en CCl<sub>4</sub>, en presencia de N-bromosuccinamida y peróxido benzóico, como iniciador (esquema 6, etapa a). La subsiguiente reacción de cierre del anillo del intermediario 27, con una 4-aminopiperidina, 4, a la 2,3-dihidro-isoindol-1-ona, 28, se lleva a cabo, a continuación, procediendo a hacer reaccionar éstos, a la temperatura ambiente o mediante un ligero calentamiento, en presencia de una base de amina terciaria, tal como la trietilamina ó la N-etildisopropilamina (esquema 6, etapa b). La eliminación del grupo protector alcoxycarbonilo, en 28, mediante una catálisis de ácido fuerte, para proporcionar la piperidina 29 (esquema 6, etapa c), y la alquilación reductora con aldehídos 9, o la alquilación con intermediarios 10, en unas condiciones como las que se han discutido previamente, arriba, proporcionan el acceso a los compuestos 1e diana (esquema 6, etapa d).

Esquema 6



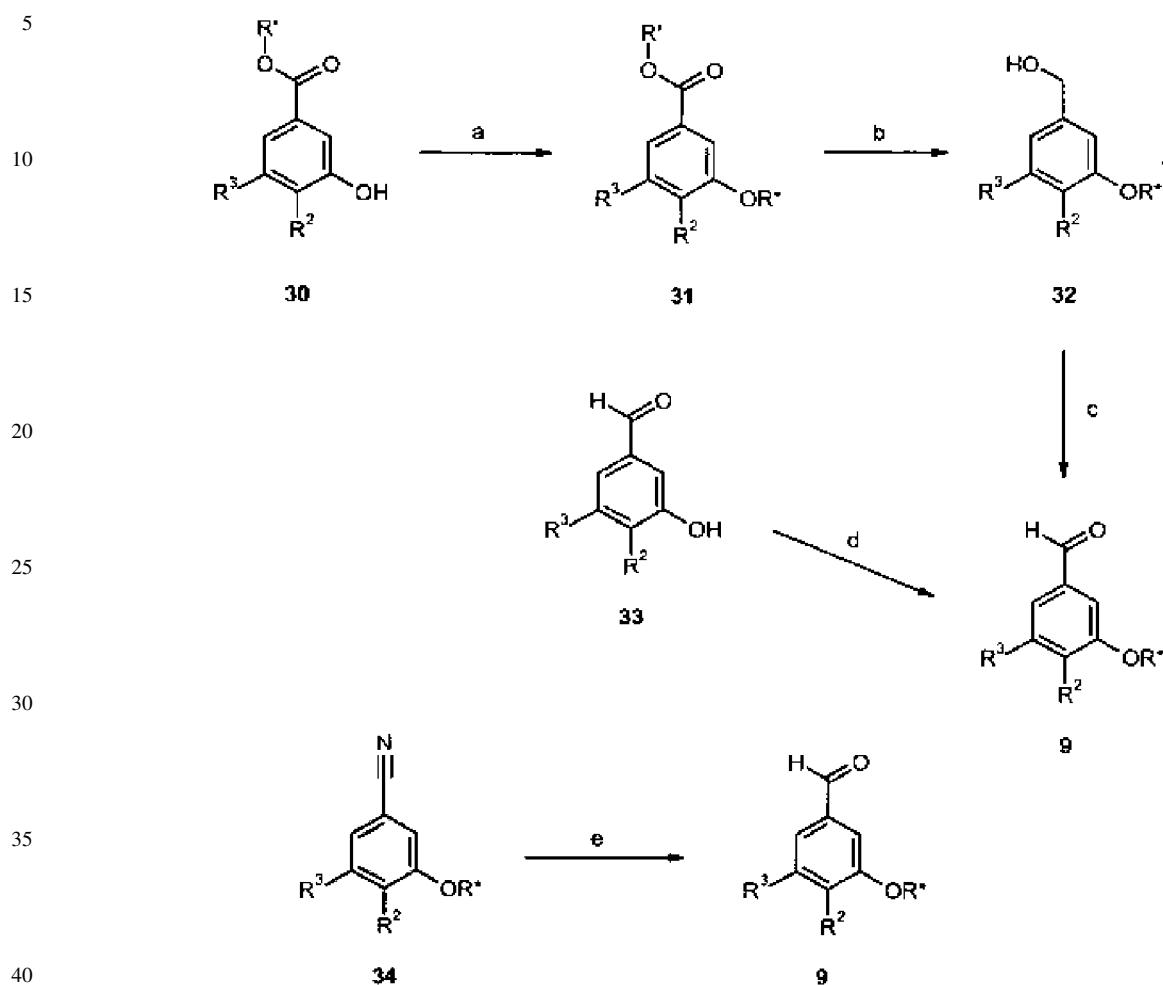
#### Síntesis de intermediarios aldehídos

Los requisitos asociados de los aldehídos, o bien se encuentran comercialmente disponibles en el mercado, o éstos pueden derivarse mediante alquilación con haluros de alquilo, mesilatos de alquilo, tosilatos de alquilo o alcoholes, que contengan cualquier otro grupo saliente apropiado, en un disolvente polar, tal como la DMF (N,N-dimetilformamida) o acetona, y una base apropiada (como por ejemplo,  $Cs_2CO_3$ ,  $K_2CO_3$ ), a la temperatura ambiente, o a temperaturas elevadas, mediante la reacción de Mitsunobu, con alcoholes, activada con una mezcla de trifenilfosfina y azadicarboxilato de dietilo o mediante alquilación análoga de los ésteres carboxílicos fenólicos ó ácidos de la fórmula 30 (esquema 7, etapa a). La reducción de los ésteres de la fórmula 31, mediante un agente reductor apropiado (como por ejemplo, hidruro de diisobutilaluminio, a reducidas temperaturas, con  $LiAlH_4$ , a temperaturas reducidas, a temperaturas elevadas, o la temperatura ambiente), en un disolvente, tal como THF, proporciona los correspondientes alcoholes bencílicos de la fórmula 32 (esquema 7, etapa b), los cuales pueden oxidarse, a continuación, a los aldehídos de la fórmula 9, de una forma preferible, con  $MnO_2$  activado, como oxidante, en DCM (esquema 7, etapa c).

De una forma alternativa, la introducción de la cadena lateral, puede llevarse a cabo mediante alquilación directa (secuencial, para compuestos asimétricos) de los benzaldehídos fenólicos de la fórmula 33, proporcionando los deseados compuestos de la fórmula 9, directamente (esquema 7, etapa d).

Una ruta adicional, bien establecida, hacia la síntesis de bencilaldehídos de la fórmula 9, consiste en la reducción de los correspondientes benzonitrilos de la fórmula 34, mediante un agente reductor apropiado, tal como el hidruro de diisobutilamonio, a reducidas temperaturas, en un disolvente polar no prótico (como por ejemplo, THF; esquema 7, etapa c).

Esquema 7



45 Las síntesis adicionales de aldehídos de la fórmula II, se describen en los ejemplos.

50 Tal y como se ha descrito anteriormente, arriba, se ha encontrado el hecho de que, los compuestos de la fórmula I, poseen actividad farmacéutica, de una forma particular, éstos son moduladores de la actividad del receptor de somatostatina. De una forma más particular, se ha encontrado el hecho de que, los compuestos de la presente invención, son antagonistas del subtipo 5 de receptor de somatostatina (SSTR5).

Los test de ensayo que se presentan a continuación, se llevaron a cabo con objeto de determinar la actividad de los compuestos de la fórmula I.

55 Se obtuvo una línea celular CHO, establemente transfectada con un plásmido que codificaba al receptor de somatostatina humana, del tipo 5 (número de acceso del GenBank, D16827), de procedencia de Euroscreen. Se procedió a cultivar las células y se utilizaron para ensayos de enlace o unión, y funcionales.

60 Las membranas de dichas células, se prepararon mediante sonicación (ultrasonidos), en presencia de inhibidores y subsiguiente centrifugación de fragmentación. La concentración de proteínas, en la preparación de membranas, se determinó utilizando un equipo, a modo de "kit" (BCA kit, Pierce, USA). Las membranas, se almacenaron a una temperatura de  $-80^{\circ}\text{C}$ , hasta su utilización. Después de descongelarse, las membranas, se diluyeron en un tampón de ensayo (50 mM, Tris-HCK, a un pH 7,4, 5 mM  $\text{MgCl}_2$  0,20% BSA), y se sometieron a una homogeneización Dounce.

65 Para los estudios de enlace o unión, se procedió a incubar 0,1 ml de suspensión de membranas, correspondiente a aproximadamente  $6 \times 10^{-15}$  mol de receptor, durante un transcurso de tiempo de 1 hora, a la temperatura ambiente, con un trazador marcado con  $^{125}\text{I}$  0,05 nM (11-Tyr somatostatina-14, Perkin-Elmer) y compuestos de ensayo, en concentraciones variables, o bien para la determinación de de unión no específica, somatostatina-14, no marcada,

## ES 2 346 826 T3

0,001 mM. La incubación, se interrumpió, parándola, mediante filtración a través de filtros de fibra de vidrio GF/B, y procediendo a lavar con tampón de lavado en hielo agua (50 mM Tris-HCl, a un pH 7,4). La radiactividad enlazada, se midió, después de la aplicación de un “cocktail” de centelleo (Microscint 40), y se expresó como desintegraciones por minuto (dpm).

La concentración de receptores, se determinó en un experimento previo de saturación, en donde, una cantidad fija y arbitraria de membranas, se incubó a un rango de concentración del trazador radio-marcado. Esto permite la estimación del número total de sitios de enlace o unión específicos, por cantidad de proteína (a saber,  $B_{max}$ ), entre 1 y 5 pmol/mg.

La concentración de los compuestos de ensayo requerida para dar como resultado la inhibición máxima media del enlace del trazador ( $IC_{50}$ ), se estimó a partir de un gráfico de la concentración con respecto a las dpm. La afinidad de enlace ( $K_i$ ), se calculó a partir de la  $IC_{50}$ , mediante la aplicación de la ecuación de Cheng-Prussoff, para los sitios individuales de enlace o unión.

Para los experimentos funcionales, se procedió a incubar 50.000 células, en un tampón Krebs Ringer HEPES (115 mM NaCl, 4,7 mM KCl, 2,56 mM  $CaCl_2$ , 1,2 mM  $KH_2PO_4$ , 1,2 mM  $MgSO_4$ , 20 mM  $NaHCO_3$  y 16 mM HEPES, ajustado a un pH 7,4) suplementado con 1 mM IBMX, y un 0,1% BSA y, a continuación, se estimularon con 0,004 mM Forskfolin. Simultáneamente con el Forskfolin, se aplicaron tests de ensayo en concentraciones variables. Se procedió, a continuación, a incubar las células, durante un transcurso de tiempo de 20 minutos, a una temperatura de 27°C, y con 5%  $CO_2$ . Subsiguientemente, se procedió a lisar las células y se midió la concentración de cAMP, utilizando un equipo comercial, a modo de “kit”, en concordancia con las instrucciones del fabricante (HitHunter cAMP, Discover X).

Se procedió a determinar la concentración del compuesto de ensayo, para inducir el efecto máximo medio (a saber, el  $EC_{50}$ ), así como la eficacia, comparándolo con 0,15 nM somatostatina-14, a partir de los gráficos de la concentración con respecto a la fluorescencia (unidades arbitrarias). Para la determinación del antagonismo potencial, se procedió a aplicar 0,15 nM somatostatina-14, conjuntamente con los compuestos de ensayo y la concentración de los compuestos de ensayo, para invertir el efecto máximo medio de la somatostatina-14 (a saber  $IC_5$ ), se dedujo a partir de los gráficos de la concentración con respecto a la fluorescencia.

Los compuestos de la presente invención, exhibían, en el ensayo de reemplazo de radioligandos, unos valores de  $K_i$ , de 0,1 nM a 10  $\mu$ M, de una forma preferible, unos valores de  $K_i$  de 0,01 nM a 500 nM, y de una forma más preferible, de 0,1 nM a 100 nM para el subtipo 5 del receptor de somatostatina, humano. La tabla que se facilita a continuación, muestra los valores medidos para los compuestos seleccionados de la presente invención.

	SSTR5
Ejemplo 13	0,108
Ejemplo 51	0,653
Ejemplo 84	0,005

Los compuestos de la fórmula I y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables, pueden utilizarse como medicamentos, por ejemplo, en forma de preparaciones farmacéuticas para la administración parenteral o para la administración tópica. Éstos pueden administrarse, por ejemplo, peroralmente, por ejemplo, en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura y cápsulas de gelatina blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones, rectamente, por ejemplo, en forma de supositorios, parenteralmente, por ejemplo, en forma de soluciones de inyección o soluciones de infusión, o tópicamente, por ejemplo, en forma de ungüentos, cremas o aceites.

La producción de preparaciones farmacéuticas, puede efectuarse de una forma que es familiar para cualquier persona experta en el arte especializado de la técnica, llevando los compuestos descritos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables, a una administración galénica, conjuntamente con materiales portadores o de soporte sólidos o líquidos, no tóxicos e inertes y que sean apropiados y, en caso deseado, adyuvantes farmacéuticos.

Los materiales portadores o de soporte, apropiados, no son únicamente materiales portadores inorgánicos, sino también, materiales portadores orgánicos. Así, por ejemplo, la lactosa, el almidón de maíz o los derivados de éste, el talco, el ácido esteárico, o sus sales, pueden utilizarse como materiales portadores o de soporte para tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura. Los materiales portadores o de soporte apropiados para las cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas y polioles semilíquidos y líquidos (dependiendo de la naturaleza del ingrediente activo, no se requieren, no obstante, ningún portador o soporte, en el caso de las cápsulas de gelatina blanda). Los materiales portadores o de soporte apropiados, para la producción de soluciones y jarabes

son, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido y por el estilo. Los materiales portadores o de soporte apropiados, para soluciones de inyección son, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerina y aceites vegetales. Los materiales portadores o de soporte apropiados para supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o solidificados, ceras, grasas, y polioles semi-líquidos o líquidos. Los materiales portadores o de soporte para las preparaciones tópicas son, los glicéridos, los glicéridos semi-sintéticos y sintéticos, aceites hidrogenados, ceras líquidas, parafinas líquidas, alcoholes grasos líquidos, esteroides, polietilenglicoles, y derivados de celulosa.

Los estabilizadores, conservantes, agentes humectantes y emulsionantes, agentes promotores de consistencia, agentes promotores del sabor (condimentos), las sales para variar la presión osmótica, las sustancias tampón, los estabilizantes, los colorantes y agentes enmascarantes, y los antioxidantes, usuales, entran en consideración como adyuvantes farmacéuticos.

La dosificación de los compuestos de la fórmula (I), puede variar dentro de unos amplios límites, dependiendo de la enfermedad a ser controlada, la edad y las condiciones individuales del paciente y el modo de administración, y se adaptará, por supuesto, a los requerimientos individuales de cada caso particular. Para los pacientes adultos, entra en consideración una dosificación diaria que va desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 1000 mg, especialmente, desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 100 mg. En dependencia de la dosificación, es conveniente el proceder a administrar la dosificación diaria en varias unidades de dosificación.

Las preparaciones farmacéuticas, contienen, de una forma conveniente, aproximadamente 0,1 - 500 mg, de una forma preferible, 0,5 - 100 mg, de un compuesto de la fórmula (I).

La presente invención, se explicará adicionalmente mediante la referencia a los ejemplos ilustrativos que se facilitan a continuación. Éstos no pretenden, no obstante, limitar en modo alguno su alcance.

## Ejemplos

### Abreviaciones

Ar = argón; Celite = auxiliar de filtración; DMF = N,N-dimetilformamida; DMSO = dimetilsulfóxido; EI = impacto de electrones (ionización); HPLC = cromatografía líquida de alto rendimiento; Hyflo Super Cel® = auxiliar de filtración (Fluka); ISP = (modo) positivo de proyección de electrones; NMR = resonancia magnética nuclear; MLPC = cromatografía líquida de presión media; MS = espectro de masas; P = grupo protector; R = cualquier grupo; rt = temperatura ambiente; THF = tetrahidrofurano; X = halógeno.

### Ejemplo 1

#### *Ácido 1-[1-(3-Etoxi-4-fluoro-bencil)-piperidin-4-il]-2-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico*

##### Etapa 1

#### *Ácido 4-fluoro-3-nitro-benzoico*

A una solución enfriada de ácido 4-fluorobenzoico (50,0 g, 0,36 mmol, 1,0 equivalentes, en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado (180 ml), se le añadió, en porciones, nitrato potásico (29,7 g, 0,39 mol, 1,1 equivalentes). La mezcla de reacción, se agitó durante el transcurso de toda la noche, a la temperatura ambiente, y, a continuación, se vertió sobre hielo triturado (800 g) mediante una agitación constante. La mezcla resultante, se mantuvo, durante el transcurso de toda la noche, a la temperatura ambiente, se filtró y se lavó cuidadosamente e intensamente con agua y, finalmente, se secó, realizando un azeótropo con tolueno, para proporcionar 59,5 (90) del compuesto del epígrafe, como un sólido de color amarillo claro. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO): δ 7,69-7,74 (m, 1H), 8,29-8,32 (m, 1H), 8,56 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 13,75 (br s, 1H).

##### Etapa 2

#### *Éster alílico del ácido 4-fluoro-3-nitro-benzoico*

A una solución mecánicamente agitada de ácido 4-fluoro-3-nitro-benzoico (113,0 g, 0,61 mmol, 1,0 equivalentes) en DMF (770 ml), se le añadió, en porciones, carbonato potásico (169,7 g, 1,22 mol, 2,0 equivalentes). Se añadió bromuro de alilo (110,8 g, 0,92 mol) a la mezcla de reacción, y se continuó con el régimen de agitación, a la temperatura ambiente, durante el transcurso de toda la noche. La mezcla de reacción, se filtró, el filtrado, se vertió en agua (4 l), se mantuvo durante un transcurso de tiempo de 2 horas y, a continuación, se extrajo con acetato de etilo (3 x 1 l). la capa orgánica, se lavó con agua, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró mediante evaporación, bajo la acción de presión reducida. El residuo, se purificó mediante cromatografía de columna en sílice, eluyendo con un gradiente de hexano/acetato de etilo (100:0 → 98:2), para obtener 114,1 g (83%) del compuesto del epígrafe. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO): δ 4,86 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 5,30 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,43 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 6,01-6,10 (m, 1H), 7,73-7,78 (m, 1H), 8,34-8,37 (m, 1H), 8,60 (d, J = 7,2 Hz, 1H).

## ES 2 346 826 T3

### Etapa 3

#### *Éster butílico del ácido 4-(4-Aliloxicarbonil-2-nitro-fenilamino)-piperidine-1-carboxílico*

5 A una solución agitada de éster alílico del ácido 4-fluoro-3-nitro-benzoico, (84,3 g, 0,37 mol, 1,0 equivalentes) y éster tert.-butílico del ácido 4-amino-piperidine-1-carboxílico (75,0 g, 0,37 mol, 1,0 equivalentes; comercialmente disponible en el mercado) en DMF (500 ml), se le añadió N-etildisopropilamina (111,3 g, 0,86 mol, 2,3 equivalentes) y, la reacción, se calentó a una temperatura de 70°C, durante un transcurso de tiempo de 6 horas. La mezcla de reacción, se enfrió, se vertió en agua (2 l) y, la mezcla resultante, se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 1 hora. El precipitado, se filtró, se lavó con agua y hexano y, finalmente, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, para obtener 129,1 g (85%) del compuesto del epígrafe. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO): δ 1,46 (s, 9H), 1,46-1,56 (m, 2H), 1,92-1,98 (m, 2H), 2,90-2,98 (m, 2H), 3,88-3,95 (m, 3H), 4,78 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 5,27 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,38 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 6,00-6,06 (m, 1H), 7,29 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 9,2 Hz, J = 1,6 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H).

### Etapa 4

#### *Éster butílico del ácido 4-(4-Aliloxicarbonil-2-amino-fenilamino)-piperidin-1-carboxílico*

20 A una suspensión agitada de éster tert.-butílico del ácido 4-(4-aliloxicarbonil-2-nitro-fenilamino)-piperidin-1-carboxílico (20,0 g, 49,33 mmol, 1,0 equivalentes) y Zn (23,22 g, 0,36 mol, 7,2 equivalentes), se le añadió una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (7,91 g, 0,15 mol, 3,0 equiv.) y, la mezcla de reacción, se calentó a reflujo. Después de un transcurso de tiempo de 45 minutos, la reacción, se enfrió, se filtró a través de Celite, y se concentró mediante evaporación bajo presión reducida. El filtrado, se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano (3 x 200 ml). Las fracciones combinadas, se lavaron con agua, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron mediante evaporación, mediante la acción de presión reducida. El material sólido de aspecto amarillado, se lavó adicionalmente con una mezcla de hexano/acetato de etilo (98/2), para proporcionar 15,7 g (85) del producto del epígrafe. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO): δ 1,24-1,33 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,90-1,94 (m, 2H), 2,88-2,94 (m, 2H), 3,53-3,55 (m, 1H), 3,88-3,95 (m, 2H), 4,68 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 4,79 (s, 2H), 5,01 (d, J = 7,5, 2H), 5,23 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,34 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 6,00-6,06 (m, 1H), 6,54 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,21 (m, 2H).

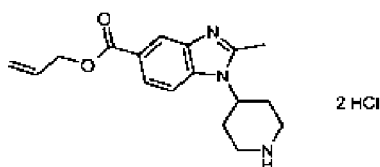
### Etapa 5

#### *Éster alílico del ácido 1-(1-tert.-butoxicarbonil-piperidin-4-il)-2-metil-1H-benzimidazol-5-carboxílico*

35 A una solución agitada de éster tert.-butílico del ácido 4-(4-aliloxicarbonil-2-amino-fenilamino)-piperidine-1-carboxílico (15,0 g, 39,95 mmol, 1,0 equivalentes) en etanol (250 ml), se le añadió acetato de cobre (II) (14,51 g, 79,90 mmol, 2,0 equivalentes y acetaldehído (44,1 ml, 0,20 mol, 5,0 equivalentes; solución en agua al 20%) y, la mezcla de reacción se calentó a reflujo, durante un transcurso de tiempo de 36. El disolvente, se evaporó, el residuo, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fracciones orgánicas combinadas, se lavaron con agua y una solución saturada de NaCl, se lavaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentraron mediante evaporación, bajo la acción de presión reducida, y se purificaron con cromatografía de columna, eluyendo con un gradiente de hexano/acetato de etilo (3,7 → 1:), para obtener 7,2 g del compuesto del epígrafe, como un sólido de color marrón. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO): δ 1,46 (s, 9H), 1,88-1,91 (m, 2H), 2,14-2,20 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,97 (br s, 2H), 4,13-4,15 (m, 2H), 4,58 (t, J = 11,5 Hz, 1H), 4,81 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 5,28 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,40 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 6,03-6,10 (m, 1H), 7,68 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H). MS (ISP): 400,3 [M+H]<sup>+</sup>.

### Etapa 6

#### *Éster alílico del ácido 2-metil-1-piperidin-4-il-1H-benzimidazol-5-carboxílico, diclorhidrato (Interme-diario A1)*



65 Se procedió a agitar, a la temperatura ambiente, una solución de éster alílico del ácido 1-(1-tert.-butoxicarbonil-piperidin-4-il)-2-metil-1H-benzimidazol-5-carboxílico (1,60 g, 4,01 mmol) en dioxano (20 ml) y HCl 4M en dioxano, en dioxano (20 ml L), durante un transcurso de tiempo de 2 horas. El disolvente, se eliminó bajo la acción de presión reducida y, el producto crudo, se utilizó en la etapa siguiente, sin ninguna purificación adicional, asumiendo la consecutiva desprotección y formación de la sal diclorhidrato, MS (ISP): 300,4 [M+H]<sup>+</sup>,

## ES 2 346 826 T3

### Etapa 7

#### Ácido 1-[1-(3-etoxi-4-fluoro-bencil)-piperidin-4-il]-2-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico

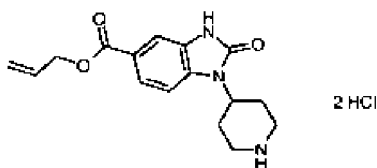
5 A una solución de éster alílico del ácido 2-metil-1-piperidin-4-il-1H-benzoimidazol-5-carboxílico (55,8 mg, 0,15 mmol, 1,0 equivalentes; intermediario A1) en metanol (0,8 ml) y agua (0,4 ml), se le añadió una solución de NaOH 10 M (60  $\mu$ l), ácido acético (86  $\mu$ l, 90,3 mg, 1,50 mmol, 10 equivalentes), 3-etoxi-4-fluoro-benzaldehído (30,3 mg, 0,18 mmol, 1,2 equivalentes; intermediario B1, ver posteriormente, más abajo) y cianobromhidrato sódico (47,1 mg, 0,75 mmol, 5,0 equivalentes), disuelto en etanol (0,5 ml), la mezcla de reacción, se agitó a una temperatura de 70°C, durante el transcurso de toda la noche. La eliminación del disolvente bajo la acción de presión reducida y la purificación, mediante HPL preparativa, en fase inversa, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua, proporcionó 13,4 mg (22%) del producto del epígrafe. MS (ISP): 412,3 [M+H]<sup>+</sup>,

15 Los intermediarios de benzoimidazol, tetrahydro-quinoxalina, benzotriazol y dihidro-imidazo[4,5-c]piridinona, A2 a A5, se prepararon de la forma que se describe abajo, a continuación.

Síntesis de los intermediarios de benzoimidazol, tetrahydro-quinoxalina, benzotriazol y dihidro-imidazo[4,5-c]piridinona, A2 a A5, a ser utilizados en la Tabla 1

#### Intermediario A2

#### Éster alílico del ácido 2-oxo-1-piperidin-4-il-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico



### Etapa 1

#### Éster alílico del ácido 1-(1-tert.-butoxicarbonil-piperidin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico

45 A una solución agitada de éster tert.-butílico del ácido 4-(4-aliloxicarbonil-2-amino-fenilamino)-piperidin-1-carboxílico (20,0 g, 53,27 mmol, 1,0 equivalentes; ejemplo 1/etapa 4) en tolueno (200 ml) y N-etildisopropilamina (17,21 g, 133,17 mmol, 2,5 equivalentes) se le añadió una solución de trifosgeno (18,97 g, 63,92 mmol, 1,2 equivalentes) en tolueno (200 ml) y, la mezcla de reacción se agitó a una temperatura de 70°C, durante un transcurso de tiempo de 1,5 horas. El disolvente, se evaporó, el residuo, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas, se lavaron con agua y una solución saturada de NaCl, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentraron bajo la acción de presión reducida. El material crudo, se lavó adicionalmente con una mezcla de hexano/acetato de etilo (95:5) para proporcionar 15,5 g (73%) del producto del epígrafe, como un sólido de color blanco. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO):  $\delta$  1,43 (s, 9H), 1,72 (d, J = 10,8, 2H), 2,17-2,23 (m, 2H), 2,88 (br s, 2H), 4,09 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,38 (t, J = 12,2 Hz, 1H), 4,77 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 5,26 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,40 (dd, J = 17,2 Hz, J = 1,4 Hz, 1H), 5,99-6,09 (m, 1H), 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,69-7,71 (m, 1H), 11,17 (s, 1H). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DMSO):  $\delta$  28,04, 28,43, 50,32, 64,78, 78,79, 108,13, 109,18, 117,70, 121,69, 121,71, 122,67, 128,20, 132,81, 133,39, 153,78, 153,82, 165,36. MS (ISP): 402,2 [M+H]<sup>+</sup>.

### Etapa 2

#### Éster alílico del ácido 2-oxo-1-piperidin-4-il-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico, diclorhidrato

65 Se procedió a agitar una solución de éster alílico del ácido 1-(1-tert-butoxicarbonil-piperidin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico (1,40 g, 3,49 mmol) en dioxano (20 ml) y HCl 4 M en dioxano (20 ml) se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 2 horas. El disolvente, se eliminó bajo la acción de presión reducida y, el producto crudo, se utilizó en la etapa siguiente, sin ninguna purificación adicional, asumiendo una desprotección consecutiva y la formación de la sal diclorhidrato. MS (ISP): 302,1 [M+H]<sup>+</sup>,

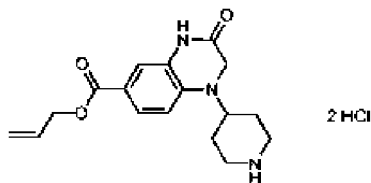
## ES 2 346 826 T3

### Intermediario A3

Éster alílico del ácido 3-oxo-1-piperidin-4-il-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalin-6-carboxílico, diclorhidrato

5

10



15

### Etapa 1

20

4-Éster tert.-butílico del ácido alílico del ácido [4-aliloxicarbonil-2-(2-bromo-acetilamino)-fenil-amino]-piperidin-1-carboxílico

25

30

35

A una solución agitada de éster tert.-butílico del ácido 4-(4-aliloxicarbonil-2-amino-fenilamino)-piperidin-1-carboxílico (25,0 g, 66,58 mmol, 1,0 equivalentes; ejemplo 1/etapa 4) en diclorometano (250 ml), a una temperatura de 0°C, se le añadió, lentamente, trietilamina (16,84 g, 166,46 mol, 2,5 equivalentes) y cloruro de bromoacetilo (20,96 g, 133,17 mol, 2,0 equivalentes). Después de haberse completado la adición, se retiró el baño refrigerante y, la reacción, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 2 horas, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se enfrió de nuevo, a una temperatura de 0°C, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fracciones orgánicas combinadas, se lavaron con agua, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentraron mediante evaporación bajo la acción de presión reducida, y se purificaron con cromatografía de columna de gel sílice, eluyendo con hexano/acetato de etilo (65:35), para obtener 23,1 g (70%) del compuesto del epígrafe, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO): δ 1,40 (s, 9H), 2,92 (br s, 2H), 3,62 (br s, 1H), 4,03 (d, J = 7,1, 2H), 4,30 (s, 2H), 4,72 (d, J = 5,1, 2H), 5,24 (dd, J = 10,5 Hz, J = 1,0, 1H), 5,35 (dd, J = 16,6 Hz, J = 0,7, 1H), 5,50 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,98-6,05 (m, 1H), 6,82(d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 8,6 Hz, J = 1,5 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 9,43 (s, 1H).

### Etapa 2

40

Éster alílico del ácido 1-(1-tert.-butoxicarbonil-piperidin-4-il)-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalin-6-carboxílico

45

50

Se procedió a calentar, a reflujo, una mezcla de éster tert.-butílico del ácido 4-[4-aliloxicarbonil-2-(2-bromo-acetilamino)-fenilamino]-piperidin-1-carboxílico (23,0 g, 46,33 mmol, 1,0 equivalentes) y N-etildiisopropilamina (11,98 g, 92,67 mmol, 2,0 equivalentes) en tolueno(250 ml). Después de un transcurso de tiempo de 8 horas, se enfrió la mezcla de reacción, ésta se lavó con agua, y se concentró por evaporación, bajo la acción de presión reducida, y se purificó con cromatografía de columna, eluyendo con diclorometano/ acetona (95:5) para obtener 10,0 g (52%) del compuesto del epígrafe, como un sólido de color amarillo, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO): δ 1,41 (s, 9H), 1,65 (br s, 4H), 2,89 (s, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,90 (br s, 1H), 4,05 (br s, 2H), 4,73 (d, J = 5,1, 2H), 5,25 (d, J = 10,4, 1H), 5,36 (dd, J = 17,2 Hz, J = 1,1 Hz, 1H), 5,98-6,05 (m, 1H), 6,95 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 17,2 Hz, J = 1,1 Hz, 1H), 10,58 (s, 1H). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DMSO): δ 26,87, 28,02, 45,15, 53,36, 64,35, 78,67, 110,81, 115,77, 117,36, 118,04, 125,21, 126,61, 132,95, 132,99, 138,63, 153,70, 164,94, 165,00. MS (ISP): 416,2 [M+H]<sup>+</sup>.

55

### Etapa 3

Éster alílico del ácido 3-oxo-1-piperidin-4-il-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalin-6-carboxílico, diclorhidrato

60

Se procedió a agitar, a la temperatura ambiente, una solución de éster alílico del ácido 1-(1-tert-butoxicarbonil-piperidin-4-il)-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalin-6-carboxílico (1,40 g, 3,37 mmol) en dioxano (20 ml) y HCl 4 M en dioxano (20 ml), durante un transcurso de tiempo de 2 horas. El disolvente, se eliminó, bajo la acción de presión reducida y, el producto crudo, se utilizó en la etapa consecutiva, sin ninguna purificación adicional, asumiendo la desprotección cuantitativa y la formación de la sal diclorhidrato. MS (ISP): 316,1 [M+H]<sup>+</sup>.

65

## Intermediario A4

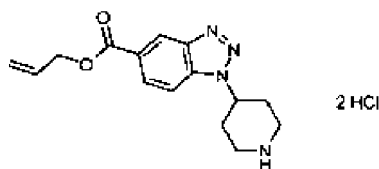
*Éster alílico del ácido 1-piperidin-4-il-1H-benzotriazol-5-carboxílico*

## 5 Etapa 1

*Éster alílico del ácido 1-(1-tert-Butoxicarbonil-piperidin-4-il)-1H-benzotriazol-5-carboxílico*

10

15



20

A una solución de éster tert.-butílico del ácido 4-(4-aliloxycarbonil-2-amino-fenilamino)-piperidin-1-carboxílico (50,0 g, 133,17 mmol, 1,0 equivalentes; ejemplo 1/etapa 4) en metanol (400 ml) se le añadió HCl concentrado (27,7 ml, 266,33 mmol, 2,0 equivalentes) y la mezcla de reacción se agitó a una temperatura de 0°C, durante un transcurso de tiempo de 2 horas. Se procedió a añadir otra porción de HCl concentrado (27,7 ml, 266,33 mmol, 2,0 equivalentes), y se continuó con el régimen de agitación, durante un transcurso de tiempo adicional de 3 horas. La mezcla de reacción, se enfrió a una temperatura de 0°C, se diluyó con agua (25 ml), se trató con una solución saturada de NaNO<sub>2</sub> (10,11 g, 146,48 mmol, 1,1 equivalentes) y se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos. La mezcla de reacción, se enfrió a una temperatura de 0°C, se basificó mediante la adición de de una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se concentró por evaporación, bajo la acción de presión reducida y, la fase acuosa, se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml). Los disolventes orgánicos, se evaporaron, en una gran extensión, con acetato de etilo (3 x 150 ml). La fase orgánica, se lavó con agua, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó bajo la acción de presión reducida. El residuo, el cual consistía en una mezcla del producto deseado y del análogo “de-boc”, se trató con bicarbonato de de di-tert.-butilo (29,06 g, 133,17 mmol, 1,0 equivalentes) y N-etil-diisopropilamina (20,65 g, 159,80 mmol, 1,2 equivalentes) en diclorometano (200 ml). El disolvente, se evaporó bajo la acción de presión reducida, se añadió agua y, la mezcla de reacción, se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). La capa orgánica, se lavó con agua, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó bajo la acción de presión reducida. El material crudo, se purificó con cromatografía de columna, eluyendo con un gradiente de hexano/acetato de etilo (9:1 → 4:1) para obtener 37,1 g (72%) del compuesto del epígrafe. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO): δ 1,44 (s, 9H), 2,02-2,16 (m, 4H), 3,05 (br s, 2H), 4,12-4,15 (m, 2H), 4,87 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 5,16-5,22 (m, 1H), 5,30 (d, J = 10,7, 1H), 5,45 (dd, J = 17,2 Hz, J = 1,0 Hz, 1H), 6,06-6,13 (m, 1H), 8,08-8,15 (m, 2H), 8,68 (s, 1H). <sup>13</sup>C-NM R (100 MHz, DMSO): δ 28,91, 32,21, 56,66, 66,25, 79,82, 112,04, 118,86, 122,44, 126,56, 128,09, 133,42, 135,42, 145,66, 154,72, 165,86. MS (ISP): 387,3 [M+H]<sup>+</sup>.

## 45 Etapa 2

*Éster alílico del ácido 1-piperidin-4-il-1H-benzotriazol-5-carboxílico, diclorhidrato*

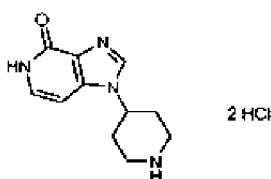
Se procedió a agitar una solución de éster alílico del 1-(1-tert-butoxicarbonil-piperidin-4-il)-1H-benzotriazol-5-carboxílico 3,62 mmol) en dioxano (20 ml) y 4 HCl 4 M en dioxano (20 ml), a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 2 horas. El disolvente, se eliminó, bajo la acción de presión reducida y, el producto crudo, se utilizó en la etapa consecutiva, sin ninguna purificación adicional, asumiendo la desprotección cuantitativa y la formación de la sal diclorhidrato. MS (ISP): 287,3 [M+H]<sup>+</sup>.

## 55 Intermediario A5

*1-Piperidin-4-il-1,5-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-4-ona, diclorhidrato*

60

65



## ES 2 346 826 T3

### Etapa 1

#### *Éster tert.-butílico del ácido 4-(3-nitro-piridin-4-ilamino)-piperidin-1-carboxílico*

5 A una solución de 4-cloro-3-nitro-piridina (25,0 g, 157,69 mmol, 1,0 equivalentes; comercialmente disponible en el mercado) y trietilamina (19,15 g, 189,23 mmol, 1,2 equivalentes) en DMF anhidra (100 ml), se le añadió éster tert.-butílico del ácido 4-amino-piperidin-1-carboxílico (31,58 g, 157,69 mmol, 1,0 equivalentes; comercialmente disponible en el mercado), se disolvió en DMF anhidra (30 ml), y la mezcla de reacción, se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 15 horas. La mezcla de reacción, se vertió en agua enfriada con hielo (1 l) y se agitó durante un transcurso de tiempo de 2 horas, se dejó que sedimentara durante otras dos horas y, a continuación, se filtró. El sólido de color naranja, se lavó con agua y se secó con aire. El material crudo, se cristalizó en acetato de etilo, para obtener 43,7 g (86%) del compuesto del epígrafe. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO): δ 1,41 (s, 9H), 1,48-1,56 (m, 2H), 1,88-1,90 (m, 2H), 2,93 (br s, 2H), 3,90-3,93 (m, 3H), 7,14 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 9,03 (s, 1H).

### Etapa 2

#### *Éster tert.-butílico del ácido 4-(3-amino-piridin-4-ilamino)-piperidin-1-carboxílico*

20 A una solución de éster tert.-butílico del ácido 4-(3-nitro-piridin-4-ilamino)-piperidine-1-carboxílico (25,0 g, 77,55 mmol, 1,0 equivalentes) en etanol (375 ml), se le añadió paladio sobre carbón vegetal activado, al 10% (2,5 g, 2,35 mmol, 0,03 equivalentes) y, la reacción, se puso bajo hidrógeno (50 Psi) en, en un agitador Parr shaker, durante un transcurso de tiempo de 16 horas. La mezcla de reacción, se filtró a través de Celite y, el filtrado, se evaporó bajo la acción de presión reducida. El residuo, se trituró con éter dietílico, las fases orgánicas se decantaron y, el material sólido, se secó bajo la acción de presión reducida, para proporcionar 18,4 g (81%) del compuesto del epígrafe. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1,25-1,27 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,88-1,91 (m, 2H), 2,90 (br s, 2H), 3,49 (br s, 1H), 3,89 (br s, 2H), 4,57 (s, 2H), 5,05 (br s, 1H), 6,42 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H). MS (ISP): 293,4 [M+H]<sup>+</sup>.

### Etapa 3

#### *Éster tert.-butílico del ácido 4-imidazo[4,5-c]piridin-1-il-piperidine-1-carboxílico*

35 A una solución de éster tert.-butílico del ácido 4-(3-amino-piridin-4-ilamino)-piperidin-1-carboxílico (10,0 g, 34,20 mmol, 1,0 equivalentes) y ortoformiato de trietilo (10,14 g, 68,40 mmol, 2,0 equivalentes) en tolueno anhidro (70 ml) se le añadió ácido tolueno-4-sulfónico (0,59 g, 3,42 mmol, 0,1 equivalentes) y, la mezcla de reacción, se calentó a reflujo, durante un transcurso de tiempo de 16 horas. El disolvente, se eliminó mediante evaporación, bajo la acción de presión reducida y, el residuo, se trituró con éter dietílico. El precipitado se filtró y se lavó con éter dietílico, bajo la acción de presión reducida, para proporcionar 7,6 g (73%) del compuesto del epígrafe. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO): δ 1,43 (s, 9H), 1,92-2,04 (m, 4H), 2,95 (br s, 2H), 4,13 (br s, 2H), 4,64 (t, J = 3,8 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,95 (s, 1H). MS (ISP): 303,2 [M+H]<sup>+</sup>.

### Etapa 4

#### *Éster tert.-butílico del ácido 4-(5-oxi-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)-piperidine-1-carboxílico*

45 A una solución de éster tert.-butílico del ácido 4-imidazo[4,5-c]piridin-1-il-piperidine-1-carboxílico (10,0 g, 33,07 mmol, 1,0 equivalentes) en diclorometano anhidro (100 ml) se le añadió, a una temperatura de 10°C, ácido 3-cloroperbenzoico (7,41 g, 33,07 mmol, 1,0 equivalentes; 77% pureza) y, la mezcla de reacción, se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. El disolvente, se eliminó bajo la acción de presión reducida y, el residuo, se purificó con una cromatografía de columna de alúmina, normal, eluyendo con un gradiente de diclorometano/metanol (95:5 → 70:30) para obtener 8,2 g (78%) del compuesto del epígrafe. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO): δ 1,43 (s, 9H), 1,86-1,95 (m, 2H), 2,02-2,05 (m, 2H), 2,92 (br s, 2H), 4,12 (br s, 2H), 4,63 (t, J = 11,7 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), MS (ISP): 319,2 [M+H]<sup>+</sup>.

### Etapa 5

#### *1-(1-Acetil-piperidin-4-il)-1,5-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-4-ona*

60 Se procedió a calentar, a reflujo, una solución de éster tert.-butílico del ácido 4-(5-oxi-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)-piperidine-1-carboxílico (10,0 g, 31,41 mmol, 1,0 equivalentes) en anhídrido acético (100 ml), durante un transcurso de tiempo de 18 horas. El residuo, se eliminó bajo la acción de presión reducida, y se purificó con cromatografía de columna de alúmina, neutral, eluyendo con diclorometano/metanol (97:3), para obtener 4,7 g (57%) del compuesto del epígrafe. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO): δ 1,79-1,82 (m, 1H), 1,91-1,99 (m, 3H), 2,05 (s, 3H), 2,67 (t, J = 11,8, 1H), 3,16-3,24 (m, 1H), 3,95-3,98 (m, 1H), 4,51-4,57 (m, 2H), 6,68 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,16-7,19 (m, 1H), 8,12 (s, 1H), 11,17 (s, 1H). MS (ISP): 261,2 [M+H]<sup>+</sup>.

## ES 2 346 826 T3

### Etapa 6

#### *1-Piperidin-4-il-1,5-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-4-ona, diclorhidrato*

5 A una solución de 1-(1-acetil-piperidin-4-il)-1,5-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-4-ona (6,00 g, 23,05 mmol) en etanol (48 ml) se le añadió HCl concentrado (24 ml) y, la mezcla de reacción, se calentó a reflujo, durante un transcurso de tiempo de 16 horas. El disolvente, se eliminó, bajo la acción de presión reducida y, el producto crudo, se utilizó en la etapa consecutiva, sin ninguna purificación adicional, asumiendo la desprotección cuantitativa y la formación de la sal diclorhidrato. MS (ISP): 219,2 [M+H]<sup>+</sup>.

10

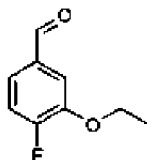
*Síntesis de los intermediarios de aldehídos B1 a B20, a ser utilizados den en la Tabla 1 y la Tabla 2*

#### Intermediario B1

15

#### *3-Etoxi-4-fluoro-benzaldehído*

20



25

30

El compuesto del epígrafe, se preparó en concordancia con el procedimiento descrito para la síntesis del 4-cloro-3-etoxibenzaldehído (intermediario B2, véase posteriormente, abajo), partiendo del ácido 4-fluoro-3-hidroxi-benzoico, con un rendimiento productivo total, después de purificación mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) sobre gel de sílice, eluyendo con hexano/acetato de etilo (10:1). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO): δ 1,32 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 4,12 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 7,34-7,41 (m, 1H), 7,47-7,56 (m, 2H), 9,87 (s, 1H). MS (ISP): 186,1 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>.

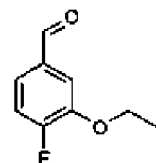
35

#### Intermediario B2

40

#### *4-Cloro-3-etoxi-benzaldehído [CAS RN 85259-46-7]*

45



50

55 A una solución de ácido 4-cloro-3-hidroxi-benzoico (3,0 g, 17,4 mmol, 1,0 equivalentes) en DMF (15 ml) se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,81 g, 34,8 mmol, 2,0 equivalentes) y yoduro de etilo (4,03 ml, 5,97 g, 38,2 mmol, 2,2 equivalentes). La mezcla de reacción, se agitó durante un transcurso de tiempo de 6 horas, a la temperatura ambiente, se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La fase orgánica, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró, para proporcionar 3,6 g (91%) de éster bencílico del ácido 4-cloro-3-etoxi-benzoico. El producto crudo, se disolvió, a continuación, en THF (20 ml), y se enfrió a una temperatura de -78°C, bajo atmósfera de Ar. Se procedió, a continuación, a añadir lentamente una solución de hidruro de diisobutilaluminio (95 ml, 95,0 mmol, 6,0 equivalentes; solución 1,0 M en THF), en un transcurso de tiempo de 15 minutos, se retiró el baño de refrigeración (de enfriamiento), después de haberse completado la adición y, la reacción, se dejó que alcanzara una temperatura de 0°C. Después de agitar durante un transcurso de tiempo de 1 hora, la reacción, se enfrió a una temperatura de -78°C y, el exceso de hidruro, se interrumpió (se extinguió), mediante una adición cuidadosa de una solución de HCl 1M (10 ml). La mezcla, se calentó a la temperatura ambiente, las fases orgánicas, se separaron y, la capa acuosa, se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentraron mediante evaporación, bajo la acción de presión reducida, proporcionando 2,94 g (100%) de 4-cloro-3-etoxi-bencilalcohol. El alcohol crudo

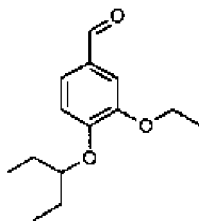
65

## ES 2 346 826 T3

(2,94 g, 15,75 mmol, 1,0 equivalentes), se disolvió en diclorometano (15 ml), y se añadió MnO<sub>2</sub> activado (5,48 g, 63,0 mmol, 4,0 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó durante un transcurso de tiempo de 16 horas, después de cuyo transcurso de tiempo, la reacción, se filtró a través de Hyflo Super Cel, y se concentró. El residuo, se purificó con cromatografía de columna flash (de evaporación instantánea), eluyendo con heptano/acetato de etilo (4:1), para proporcionar 1,51 g (52%) del compuesto del epígrafe. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,51 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 4,19 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 7,37-7,42 (m, 2H), 7,55 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 9,94 (s, 1H).

### Intermediario B3

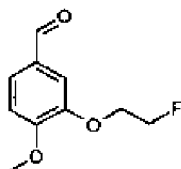
10 *3-Etoxi-4-(1-etil-propoxi)-benzaldehído*



25 El compuesto del epígrafe, se preparó de una forma análoga al 3-etoxi-4-metil-benzaldehído (intermediario B19 (véase posteriormente, más abajo), mediante la reacción del 3-etoxi-4-hidroxi-benzaldehído con 3-bromo-pentano en DMF, utilizando K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, como base, MS (ISP): 237,1 [M+H]<sup>+</sup>.

### Intermediario B4

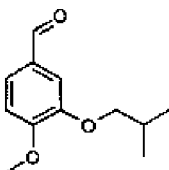
30 *3-(2-Fluoro-etoxi)-4-metoxi-benzaldehído*



45 A una solución de 3-hidroxi-4-metoxi-benzaldehído (10,0 g, 66,0 mmol, 1,0 equivalentes; comercialmente disponible en el mercado) en DMF anhidra (40 ml), se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (13,6 g, 99,0 mmol, 1,5 equivalentes) y 1-bromo-2-fluoro-etano (9,2 mg, 72,0 mmol, 1,1 equivalentes) y, la mezcla, se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 48 horas. El K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, se eliminó mediante filtrado y, la fase orgánica, se concentró mediante la acción de presión reducida. La residuo, se le añadió una solución saturada de NaCl (100 ml) y, la solución, se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las fases combinadas, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y, el producto, se cristalizó en una mezcla de isopropanol/éter dietílico, para proporcionar 12,69 g (97%) del compuesto del epígrafe. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO): δ 3,89 (s, 3H), 4,24-4,27 (m, 1H), 4,34-4,37 (m, 1H), 4,67-4,70 (m, 1H), 4,83-4,86 (m, 1H), 7,20 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 8,4 Hz, J = 1,9 Hz, 1H), 9,84 (s, 1H), MS (ISP): 198,6 [M+H]<sup>+</sup>.

### Intermediario B5

55 *3-Isobutoxi-4-metoxi-benzaldehído [CAS RN 57724-26-2]*



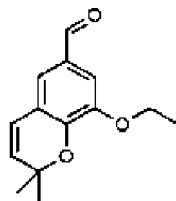
65 El compuesto del epígrafe, se preparó mediante la reacción de isovanilina con 1-bromo-2-metilpropano, tal y como se describe en el documento de patente internacional WO 04/000 806 A1 (Elbion AG).

## ES 2 346 826 T3

### Intermediario B6

8-Etoxi-2,2-dimetil-2H-cromeno-6-carbaldehído [CAS RN 210404-30-9]

5



10

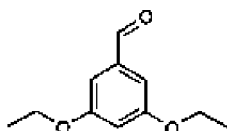
El compuesto del epígrafe, se preparó en concordancia con lo descrito en el documento de patente internacional WO 01/083 476 A1 (Hoffmann-La Roche AG).

15

### Intermediario B7

3,5-Dietoxi-benzaldehído [CAS RN 120355-79-5]

20



25

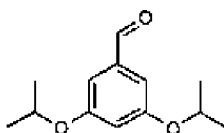
El compuesto del epígrafe se preparó de una forma análoga al 3-etoxi-4-metil-benzaldehído (intermediario B19, véase posteriormente, abajo), mediante la reacción del 3,5-dihidroxibenzaldehído con yoduro de etilo en DMF, utilizando  $K_2CO_3$ , como base.

30

### Intermediario B8

3,5-Diisopropoxi-benzaldehído [CAS RN 94169-64-9]

35



40

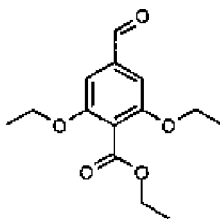
A una solución de 3,5-dihidroxi-benzaldehído (5,0 g, 36,20 mmol, 1,0 equivalentes) en DMF anhidra (30 ml), se le añadió  $K_2CO_3$  (15,0 g, 108,60 mmol, 3,0 equivalentes) y 2-bromo-propano (13,36 g, 10,20 ml, 108,60 mmol, 3,0 equivalentes) y, la mezcla, se agitó a una temperatura de 100°C, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. El  $K_2CO_3$ , se retiró mediante filtrado y, la fase orgánica, se concentró mediante la acción de presión reducida. Al residuo, se le añadió una solución saturada de NaCl (100 ml) y, la solución, se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas, se secaron sobre  $MgSO_4$  y el producto se purificó mediante cromatografía de columna, un sistema de MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.), eluyendo con un gradiente de heptano/acetato de etilo, proporcionando 6,64 g (83%) del compuesto del epígrafe y 0,59 g (9%) de 3-hidroxi-5-isopropoxi-benzaldehído.  $^1H$  NMR(300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,35 (d, J = 6,1 Hz, 12H), 4,59 (hept, J = 6,1 Hz, 2H), 6,66-6,68 (m, 1H), 6,96-6,97 (m, 2H), 9,88 (s, 1H). MS (ISP): 223,1  $[M+H]^+$ .

50

### Intermediario B9

Éster etílico del ácido 2,6-dietoxi-4-formil-benzoico [CAS RN 55687-55-3]

55

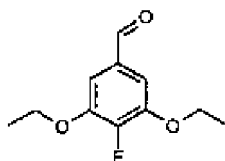


60

65

El compuesto del epígrafe, se preparó de la forma descrita en la patente alemana DE 243 59 34 (Hoffmann-La Roche AG).

## Intermediario B10

*3,5-Dietoxi-4-fluoro-benzaldehído*

## Etapa 1

*Tert-butil-(4-fluoro-benciloxi)-dimetil-silano*

A una solución de (4-fluoro-fenil)-metanol (12,16 g, 96,4 mmol, 1,0 equivalentes) en DMF (50 ml), a una temperatura de 0°C, bajo atmósfera de Ar, se le añadió imidazol (7,22 g, 106,1 mmol, 1,1 equivalentes) y tert.-butil-cloro-dimetil-silano (15,99 g, 106,1 mmol, 1,1 equivalentes). Después de que se hubiera completado la adición, se retiró el baño de enfriamiento y, la reacción, se agitó durante un transcurso de tiempo de 18 horas, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se vertió sobre hielo, se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml) y, las fases orgánicas combinadas, se lavaron con una solución saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 x 100 ml). La fase orgánica, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentró por evaporación, bajo la acción de presión reducida, proporcionando un aceite de color marrón, el cual se purificó mediante destilación a alto vacío (punto de ebullición de 32-35°C a 0,1 mbar) para proporcionar 23,0 g (99%) del compuesto del epígrafe. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,00 (s, 6H), 0,84 (s, 9H), 4,60 (s, 2H), 6,89-6,94 (m, 2H), 7,16-7,20 (m, 2H), MS (EI): 183,1 [M-tert.-Bu]<sup>+</sup>.

## Etapa 2

*5-(tert.-Butil-dimetil-silaniloximetil)-2-fluoro-fenol*

A una solución de tert.-butil-(4-fluoro-benciloxi)-dimetil-silano (5,00 g, 20,8 mmol, 1,0 equivalentes) en THF anhidro (20 ml), se le añadió, a una temperatura de -78°C, bajo atmósfera de Ar una solución de sec.-BuLi (17,6 ml, 22,8 mmol, 1,1 equivalentes; solución 1,3 M en hexano), en un transcurso de tiempo de 30 minutos. A continuación, se procedió a añadir, lentamente y en un transcurso de tiempo de 30 minutos, una solución de borato de trimetilo (2,37 ml, 2,20 g, 20,8 mmol, 1,0 equivalentes) en THF anhidro (7,5 ml) y, el baño de enfriamiento, se retiró. Se añadió lentamente una solución de ácido acético concentrado (2,78 ml, 1,87 g, 31,2 mmol, 1,5 equivalentes), seguido de una solución peróxido de hidrógeno en agua, al 35% (2,0 ml, 2,23 g, 22,9 mmol, 1,1 equivalentes) y se dejó que procediera la reacción, a una temperatura de 0°C, durante otros 30 minutos. Después de agitar a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo adicional de 4 horas, la mezcla, se extrajo con éter dietílico (2 x 100 ml) y, las fases orgánicas combinadas, se lavaron con una solución de NaOH al 10% (2 x 100 ml) y una solución saturada de NaCl (2 x 100 ml). La fase orgánica, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentró por evaporación bajo la acción de presión reducida y, el material crudo, se purificó con cromatografía de columna sobre sílice, eluyendo con hexano/acetato de etilo (19:1), proporcionando 4,80 g (90%) del compuesto del epígrafe. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,00 (s, 6H), 0,84 (s, 9H), 4,56 (s, 2H), 4,97 (br s, 1H), 6,68-6,72 (m, 1H), 6,87-6,94 (m, 2H), MS (EI): 256,2 [M]<sup>+</sup>.

## Etapa 3

*2-(tert.-Butil-dimetil-silaniloxi)-4-(tert.-butil-dimetil-silaniloximetil)-1-fluoro-benceno*

A una solución de 5-(tert.-butil-dimetil-silaniloximetil)-2-fluoro-fenol (4,60 g, 17,9 mmol, 1,0 equivalentes) en DMF anhidra (20 ml), a una temperatura de 0°C, bajo atmósfera de Ar, se le añadió imidazol (1,34 g, 19,7 mmol, 1,1 equivalentes) y tert.-butil-cloro-dimetilsilano (2,97 g, 19,7 mmol, 1,1 equivalentes). Después de haberse completado la reacción, se procedió a retirar el baño de enfriamiento y, la reacción, se agitó durante un transcurso de tiempo de 18 horas, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se vertió sobre hielo, se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml) y, las fases combinadas, se lavaron con una solución combinada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 x 100 ml) y una solución saturada de (2 x 100 ml). La fase orgánica, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró, por evaporación, bajo la acción de presión reducida, proporcionando 4,50 g (68%) del compuesto del epígrafe. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,00 (s, 6H), 0,10 (s, 6H), 0,85 (s, 9H), 0,92 (s, 9H), 4,55 (s, 2H), 6,71-6,74 (m, 1H), 6,80-6,83 (m, 1H), 6,87-6,92 (m, 1H), MS (EI): 370,2 [M]<sup>+</sup>.

## Etapa 4

*3-(tert.-Butil-dimetil-silaniloxi)-5-(tert.-butil-dimetil-silaniloximetil)-2-fluoro-fenol*

A una solución de 2-(tert.-butil-dimetil-silaniloxi)-4-(tert.-butil-dimetil-silaniloximetil)-1-fluoro-benceno (23,70 g, 63,9 mmol, 1,0 equivalentes) en THF anhidro (130 ml) se le añadió, a una temperatura de -78°C, bajo atmósfera de

## ES 2 346 826 T3

Ar, una solución de sec.-BuLi (54,5 ml, 71,6 mmol, 1,1 equivalentes; solución 1,3 M en hexano), en un transcurso de tiempo de 30 minutos. A continuación, se procedió a añadir una solución de borato de trimetil (7,13 ml, 6,64 g, 63,9 mmol, 1,0 equivalentes) en THF anhidro (30 ml), lentamente, en un transcurso de tiempo de 30 minutos, y se retiró el baño de enfriamiento. Después, se añadió lentamente una solución de ácido acético concentrado (5,49 ml, 5,76 g, 95,9 mmol, 1,5 equivalentes), seguido de la adición de una solución de peróxido de hidrógeno en agua al 35% (6,2 ml, 6,83 g, 70,3 mmol, 1,1 equivalentes) y se dejó que procediera la reacción, a una temperatura de 0°C, durante otros 30 minutos. Después de agitar a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo adicional de 4 horas, la mezcla, se extrajo con dietiléter (2 x 100 ml) y, y las fases orgánicas combinadas, se lavaron con una solución de NaOH al 10% (2 x 100 ml) y una solución saturada de NaCl (2 x 100 ml). La fase orgánica, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentró por evaporación bajo la acción de presión reducida, y el material crudo, se purificó mediante cromatografía de columna sobre sílice, eluyendo con hexano/acetato de etilo (19:1), proporcionando 15,80 g (64%) del compuesto del epígrafe. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,00 (s, 6H), 0,10 (s, 6H), 0,85 (s, 9H), 0,91 (s, 9H), 4,50 (s, 2H), 4,93 (br s, 1H), 6,37 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 5,6 Hz, 1H), MS (EI): 329,2 [M-tert-Bu]<sup>+</sup>.

### Etapa 5

#### *tert.-Butil-(3,5-dietoxi-4-fluoro-benciloxi)-dimetil-silano*

A una solución de 3-(tert.-butil-dimetil-silanilo)-5-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-2-fluoro-fenol (5,80 g, 15,0 mmol, 1,0 equivalentes) en DMF (60 ml), se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,56 g, 33,0 mmol, 2,2 equivalentes) y bromuro de etilo (2,46 ml, 3,60 g, 33,0 mmol, 2,2 equivalentes) y, la mezcla de reacción, se agitó bajo atmósfera de Ar, a 60°C durante un transcurso de tiempo de 5 horas. El K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, se eliminó mediante filtrado, la mezcla de reacción cruda, se concentró por evaporación bajo la acción de presión reducida, el residuo, se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml), las fases orgánicas combinadas, se lavaron con agua (2 x 100 ml) y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El disolvente, se eliminó por evaporación, bajo la acción de presión reducida, y el material crudo, se purificó mediante cromatografía de columna sobre sílice, eluyendo con hexano/acetato de etilo (99:1), proporcionando 3,10 g (63%) del compuesto del epígrafe. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,00 (s, 6H), 0,85 (s, 9H), 1,33 (t, J = 7,0 Hz, 6H), 4,00 (q, J = 7,0 Hz, 4H), 4,55 (s, 2H), 6,47 (d, J = 6,8 Hz, 2H), MS (ISP): 329,3 [M+H]<sup>+</sup>.

### Etapa 6

#### *(3,5-Dietoxi-4-fluoro-fenil)-metanol*

A una solución de tert-butil-(3,5-dietoxi-4-fluoro-benciloxi)-dimetil-silano (1,20 g, 3,65 mmol, 1,0 equivalentes) en metanol (8 ml), se le añadió Dowex 50W-X8 (0,33 g, resina intercambiadora de cationes) y, la mezcla de reacción, se agitó bajo atmósfera de Ar, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 22 horas. La resina, se retiró mediante filtrado y, la mezcla de reacción, se concentró por evaporación, bajo la acción de presión reducida, proporcionando el compuesto del epígrafe, con un rendimiento productivo cuantitativo (0,78 g). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,34 (t, J = 7,0 Hz, 6H), 1,57 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,01 (q, J = 7,0 Hz, 4H), 4,51 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 6,51 (d, J = 6,8 Hz, 2H). MS (EI): 214,2 [M]<sup>+</sup>.

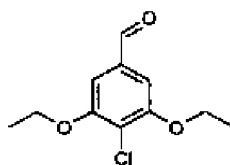
### Etapa 7

#### *3,5-Dietoxi-4-fluoro-benzaldehído*

A una solución de (3,5-dietoxi-4-fluoro-fenil)-metanol (2,30 g, 10,7 mmol, 1,0 equivalentes) en 1,2-dicloroetano (50 ml), se le añadió MnO<sub>2</sub> activado (2,89 g, 33,3 mmol, 3,1 equivalentes). La mezcla de reacción, se agitó durante un transcurso de tiempo de 21 horas, a una temperatura de 50°C y, a continuación, se filtró a través de Hyflo Super Cel, proporcionando, después de la evaporación del disolvente, bajo la acción de presión reducida, 1,90 g (83%) del compuesto del epígrafe. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,38 (t, J = 7,0 Hz, 6H), 4,09 (q, J = 7,0 Hz, 4H), 7,04 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 9,75 (s, 1H). MS (EI): 212,1 [M]<sup>+</sup>.

### Intermediario B11

#### *4-Cloro-3,5-dietoxi-benzaldehído*



## Etapa 1

*Éster dietílico del ácido 4-cloro-3,5-dietoxi-benzoico*

5 A una solución de éster etílico del ácido 4-amino-3,5-dietoxi-benzoico (5,1 g, 20,13 mmol, 1,0 equivalentes; preparado de la forma que se describe en I. Kompis y A. Wick Helv. Chim. Acta 1977, 60, 3025-3034) en agua (40 ml) y HCl al 37% (40 ml), a una temperatura de 0°C, se le añadió nitrito sódico (1,67 g, 24,16 mmol, 1,2 equivalentes). Después de un transcurso de tiempo de 10 minutos, se procedió a añadir cloruro de cobre(I) (12,0 g, 120,81 mmol, 6,0 equivalentes), la mezcla de reacción se agitó durante un transcurso de tiempo adicional de 5 horas, a una temperatura de 0°C y, a continuación, se retiró el baño de hielo. Después de agitar, durante un transcurso de tiempo de 18 horas, la reacción cruda, se ajustó a un pH = 8, mediante la adición de una solución de NaOH 1 M y, la capa acuosa, se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se concentraron por evaporación bajo la acción de presión reducida y, el material crudo, se purificó mediante cromatografía de columna de sílice, utilizando un sistema de MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.), eluyendo con un gradiente de heptano/acetato de etilo, proporcionando 5,0 g (91%) del compuesto del epígrafe. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,32 (t, J = 7,0 Hz, 4H), 1,40 (t, J= 7,0 Hz, 6H), 4,09 (q, J= 7,0 Hz, 4H), 4,30 (q, J= 7,0 Hz, 2H), 7,18 (s, 2H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 13,33, 13,66, 60,29, 64,16, 105,75, 115,88, 128,25, 154,49, 165,01. MS (ISP): 273,3 [M+H]<sup>+</sup>.

## Etapa 2

*(4-Cloro-3,5-dietoxi-fenil)-metanol*

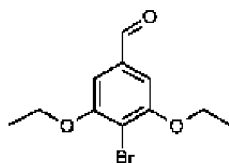
25 A una solución de éster etílico del ácido 4-cloro-3,5-dietoxi-benzoico (5,0 g, 18,33 mmol, 1,0 equivalentes) en diclorometano (25 ml), se le añadió, lentamente, en un transcurso de tiempo de 15 minutos, y bajo la acción de un ligero enfriamiento a una temperatura de -30°C, una solución de hidruro de diisobutilaluminio (55,0 ml, 55,00 mmol, 3,0 equivalentes; solución 1,0 M en THF). Después de un transcurso de tiempo de 30 minutos, el exceso de hidruro, se extinguió, mediante la adición cuidadosa de metanol (10 ml) y agua (2 ml). La mezcla, se agitó durante un transcurso de tiempo de 30 minutos, se añadió una solución de HCl 1M y, la capa acuosa, se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron por evaporación, bajo la acción de presión reducida, proporcionando 4,0 g (95%) del compuesto del epígrafe. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,45 (t, J= 7,0 Hz, 6H), 1,93 (br s, 1H), 4,09 (q, J= 7,0 Hz, 4H), 4,62 (s, 2H), 6,57 (s, 2H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 14,74, 64,96, 65,18, 104,30, 110,65, 140,29, 155,66, MS (ISP): 231,4 [M+H]<sup>+</sup>.

## Etapa 3

40 A una solución de (4-cloro-3,5-dietoxi-fenil)-metanol (4,0 g, 17,34 mmol, 1,0 equivalentes) en THF (40 ml), se le añadió MnO<sub>2</sub> activado (15,08 g, 173,4 mmol, 10,0 equivalentes) y, la mezcla de reacción, se agitó durante un transcurso de tiempo de 18 horas, a la temperatura ambiente. El filtrado a través de Hyflo Super Cel y la purificación del material crudo, mediante cromatografía de columna de sílice, utilizando un sistema de MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.), eluyendo con un gradiente de heptano/acetato de etilo, proporcionó 3,7 g (92%) del compuesto del epígrafe. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,50 (t, J= 7,0 Hz, 6H), 4,19 (q, J= 7,0 Hz, 4H), 7,07 (s, 2H), 9,89 (s, 1H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 14,61, 65,22, 106,26, 118,64, 135,08, 156,22, 191,01. MS (EI): 229,4 [M]<sup>+</sup>.

## Intermediario B12

50 *4-Bromo-3,5-dietoxi-benzaldehído* [CAS RN 363166-11-4]



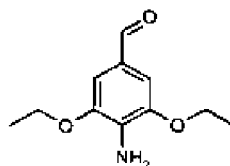
65 El compuesto del epígrafe, se preparó a partir del ácido 4-bromo-3,5-dihidroxi-benzoico, según se describe en S. P. Dudek, H. D. Sikes y C. E. D. Chidsey J. Am. Chem. Soc. 2001, 123, 8033-8038.

## ES 2 346 826 T3

### Intermediario B13

#### 4-Amino-3,5-dietoxi-benzaldehído

5



10

#### Etapa 1

15

#### (4-Amino-3,5-dietoxi-fenil)-metanol

20

25

30

A una solución de éster etílico del ácido 4-amino-3,5-dietoxi-benzoico (2,8 g, 11,05 mmol, 1,0 equivalentes; preparado según se describe en I. Kompis, A. Wick, *Helv. Chim. Acta* 1977, 60, 3025-3034) en diclorometano (50 ml), a una temperatura de a una temperatura de 0°C, bajo atmósfera de Ar, se le añadió, lentamente, hidruro de isobutilaluminio (27,6 ml, 27,64 mmol, 2,5 equivalentes; solución 1,0 M en diclorometano), en un período de tiempo de 15 minutos y se retiró el baño de enfriamiento, al completarse la adición. Después de agitar durante un transcurso de tiempo de 18 horas, se extinguió el exceso de hidruro, mediante la adición de una solución saturada de tartrato potásico-magnésico (10 ml). La mezcla solidificada, se extrajo con diclorometano (5 x 200 ml) y THF (2 x 150 ml). Las fases orgánicas combinadas, se lavaron con agua (3 x 100 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se concentraron por evaporación, bajo la acción de presión reducida y, el material crudo, se purificó sobre cromatografía de columna sobre sílice, eluyendo con un gradiente de heptano/acetato de etilo (4:1 → 1:1), proporcionando 1,10 g (47%) del compuesto del epígrafe. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,42 (t, J= 7,0 Hz, 3H), 3,82 (br s, 2H), 4,05 (q, J= 7,0 Hz, 2H), 4,54 (s, 2H), 6,50 (s, 2H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 15,03, 64,21, 66,00, 104,51, 125,44, 129,89, 146,71. MS (ISP): 211,9 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Etapa 2

35

#### 4-Amino-3,5-dietoxi-benzaldehído

40

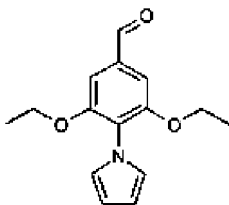
A una solución de (4-amino-3,5-dietoxi-fenil)-metanol (0,79 g, 3,74 mmol, 1,0 equivalentes) en DMF (20 ml) se le añadió MnO<sub>2</sub> activado (1,63 g, 18,70 mmol, 5,0 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó durante un transcurso de tiempo de 24 horas, a la temperatura ambiente, se filtró a través de Hyflo Super Cel, el filtrado se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml) y, la fase orgánica combinada, se lavó con agua, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se evaporó, hasta secado, proporcionando, con ello, 0,69 g (88%) del compuesto del epígrafe. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO): δ 1,46 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 4,15 (q, J= 7,0 Hz, 2H), 4,50 (br s, 2H), 7,04 (s, 2H), 9,70 (s, 1H). MS (ISP): 210,0 [M+H]<sup>+</sup>.

### Intermediario B14

45

#### 3,5-Dietoxi-4-pirrol-1-il-benzaldehído

50



55

#### Etapa 1

60

#### Éster etílico del ácido 3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-benzoico

65

A una solución de éster etílico del ácido 4-amino-3,5-dietoxi-benzoico (3,0 g, 11,84 mmol, 1,0 equivalentes; preparado según se describe en I. Kompis y A. Wick, *Helv. Chim. Acta* 1977, 60, 3025-3034) en heptano (10 ml) y ácido acético concentrado (0,2 ml) se le añadió 2,5-dimetoxi-tetrahidro-furano (1,88 g, 14,21 mmol, 1,2 equivalentes). Después de proceder a calentar, a reflujo, durante un transcurso de tiempo de 5 horas, se acopló un aparato Dean-Stark y, la mezcla de reacción, se calentó durante un período de tiempo adicional de 5 horas. El filtrado de la mezcla de reacción, y cristalización, a una temperatura de 0°C, en heptano, proporcionó 2,94 g (82%) del compuesto del epígrafe. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO): δ 1,15 (t, J = 7,0 Hz, 6H), 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 3,98 (q, J = 7,0 Hz, 4H),

## ES 2 346 826 T3

4,28 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 6,07-6,08 (m, 2H), 6,73-6,74 (m, 2H), 7,22 (s, 2H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO): δ 14,11, 14,35, 61,06, 64,57, 106,87, 107,64, 122,61, 123,33, 129,29, 153,75, 165,06, MS (ISP): 303,4 [M+H]<sup>+</sup>.

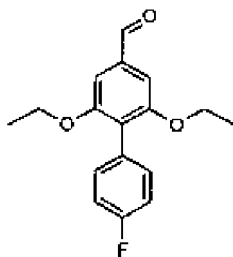
### Etapa 2

#### 3,5-Dietoxi-4-pirrol-1-il-benzaldehído

A una solución de éster etílico del ácido 3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-benzoico (1,51 g, 4,98 mmol, 1,0 equivalentes) en tolueno (5 ml) se le añadió, lentamente, en un transcurso de tiempo de 15 minutos, y con ligero enfriamiento a una temperatura de 20°C, una solución de hidruro de isobutilaluminio (8,9 ml, 12,45 mmol, 2,5 equivalentes; 20% solución en tolueno). Después de un transcurso de tiempo de 1 hora, se extinguió el exceso de hidruro, mediante una cuidadosa adición de agua (10 ml) y una solución al 28% de NaOH (2 ml). La mezcla, se agitó durante un transcurso de tiempo de 30 minutos y, la fase orgánica, se filtró sobre Hyflo Super Cel. La capa acuosa, se extrajo con tolueno (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas, se lavaron con una solución saturada de NaCl (2 x 50 ml) y se concentraron, por evaporación, bajo la acción de presión reducida, para proporcionar 1,30 g (100%) de (3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-fenil)-metanol. El alcohol crudo (1,30 g, 4,98 mmol, 1,0 equivalentes), se disolvió en tolueno (20 ml), y se añadió MnO<sub>2</sub> activado (7,79 g, 89,5 mmol, 18,0 equivalentes). La mezcla de reacción, se calentó a reflujo, durante un transcurso de tiempo de 7 horas, después de cuyo tiempo, la mezcla de reacción, se filtró a través de Hyflo Super Cel, y se concentró, proporcionando 1,15 g (89% de rendimiento productivo) del compuesto del epígrafe. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO): δ 1,17 (t, J = 7,0 Hz, 6H), 4,02 (q, J = 7,0 Hz, 4H), 6,08-6,09 (m, 2H), 6,75-6,76 (m, 2H), 7,25 (s, 2H), 9,89 (s, 1H), MS (ISP): 260,1 [M+H]<sup>+</sup>.

### Intermediario B15

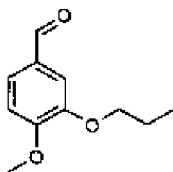
#### 2,6-Dietoxi-4'-fluoro-bifenil-4-carbaldehído



Se procedió a disolver 3,5-dietoxi-4-iodo-benzaldehído (14,05 g, 43,89 mmol, 1,0 equivalentes; preparado según se describe en el documento de patente internacional WO 01/326 33 A1 (F, Hoffmann-La Roche AG); [CAS RN 338454-05-0]), bajo atmósfera de Ar, en tolueno (180 ml) y agua (20ml) y trató, sucesivamente, con ácido 4-fluorofenilborónico (12,28 g, 87,78 mmol, 2,0 equivalentes), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (50,12 g, 236,12 mmol, 5,38 equivalentes), triciclohexilfosfina (2,80 g, 9,66 mmol, 0,22 equivalentes) y acetato de paladio(II) (1,08 g, 4,83 mmol, 0,11 equivalentes). La mezcla de reacción, se calentó, a reflujo, a una temperatura de 100°C, durante un transcurso de tiempo de 18 horas, con una escrupulosa exclusión de oxígeno, cuando la GC indicaba la ausencia del compuesto de yodo inicial. La mezcla de reacción, se vertió en hielo triturado/NH<sub>4</sub>Cl, se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml) y las fases orgánicas combinadas, se lavaron con una solución saturada de NaCl (2 x 100 ml) y agua (2 x 100 ml). La fase orgánica, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentró por evaporación, bajo la acción de presión reducida y, el material crudo, se purificó mediante cromatografía de columna de sílice, eluyendo con una mezcla de hexano/acetato de etilo (9:1). La recrystalización en hexano/acetato de etilo, proporcionó 10,44 g (83%) del compuesto del epígrafe, como cristales de color blanco. MS (EI): 288,2 [M]<sup>+</sup>.

### Intermediario B16

#### 4-Metoxi-3-propoxi-benzaldehído [CAS RN 5922-56-5]



El compuesto del epígrafe, se preparó mediante la reacción de isovanilina con yoduro de propilo en DMF, utilizando K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, de una forma análoga a la de la preparación de 3-etoxi-4-metilbenzaldehído (intermediario B19, véase posteriormente, más abajo).

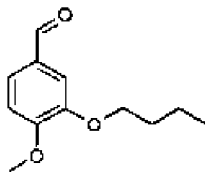
## ES 2 346 826 T3

### Intermediario B17

#### *3-Butoxi-4-metoxi-benzaldehído*

5

10



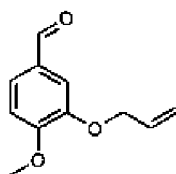
15

20 El compuesto del epígrafe se preparó de una forma análoga al 3-etoxi-4-metil-benzaldehído (intermediario B19, véase posteriormente, más abajo) mediante la reacción del 3-hidroxi-4-metoxi-benzaldehído con 4-bromo-butano en DMF, utilizando  $K_2CO_3$  como base. MS (ISP): 209,1  $[M+H]^+$ .

### Intermediario B18

#### *3-Aliloxi-4-metoxi-benzaldehído [CAS RN 225939-36-6]*

30



35

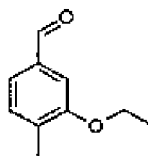
40 El compuesto del epígrafe se preparó de una forma análoga al 3-etoxi-4-metil-benzaldehído (intermediario B19, véase posteriormente, más abajo), mediante la reacción del 3-hidroxi-4-metoxi-benzaldehído con bromuro de alilo en DMF, utilizando  $K_2CO_3$  como base (véase, también, A. W. White, R. Almassy, A. H. Calvert, N. J. Curtin, R. J. Griffin, Z. Hostomsky, K. Maegley, D. R. Newell, S. Srinivasan y B. T. Golding J. Med. Chem. 2000, 43, 4084-4097).

### Intermediario B19

#### *3-Etoxi-4-metil-benzaldehído [CAS RN 157143-20-9]*

50

55



60

65 El compuesto del epígrafe, se preparó mediante la reacción del 3-hidroxi-4-metil-benzaldehído, comercialmente disponible en el mercado, con yoduro de etilo, en DMF, utilizando  $K_2CO_3$ , como base, de una forma análoga a la del procedimiento descrito en M. J. Ashton, D. C. Cook, G. Fenton, J.-A. Karlsson, M. N. Palfreyman, D. Raeburn, A. J. Ratcliffe, J. E. Souness, S. Thurairatnam y N. Vicker J. Med.Chem. 1994, 37, 1696-1703.

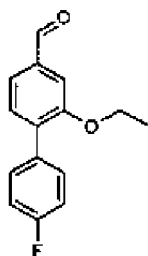
Intermediario B20

*2-Etoxi-4'-fluoro-bifenil-4-carbaldehído*

5

10

15



Etapa 1

*Éster etílico del ácido 2-etoxi-4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico*

20

25

30

A una solución de éster etílico del ácido 3-etoxi-4-iodo-benzoico (0,76 g, 2,37 mmol, 1,0 equivalentes; [CAS RN 741699-04-7]) en DMF anhidra (12 ml), bajo atmósfera de Ar, se le añadió ácido 4-fluorofenilborónico (0,40 g, 2,86 mmol, 1,20 equivalentes),  $K_3PO_4$  (0,86 g, 4,04 mmol, 1,70 equivalentes) y tetrakis(trifenilfosfina) paladio(0) (0,082 g, 0,071 mmol, 0,03 equivalentes) y la mezcla de reacción, se calentó a reflujo, a una temperatura de 80°C. Después de un transcurso de tiempo de 16 horas, la mezcla de reacción, se vertió sobre hielo triturado/ $NH_4Cl$ , se extrajo dos veces con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y una solución saturada de NaCl, se secaron sobre  $MgSO_4$  y se concentraron por evaporación bajo la acción de presión reducida. El material crudo, se purificó mediante cromatografía de columna de sílice, eluyéndose con hexano/acetato de etilo (95:5) para proporcionar 0,51 g (75%) del compuesto del epígrafe, como un aceite de incoloro. MS (ISP): 289,3  $[M+H]^+$ .

Etapa 2

*(2-Etoxi-4'-fluoro-bifenil-4-il)-metanol*

35

40

A una solución de éster etílico del ácido 2-etoxi-4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico (0,50 g, 1,73 mmol, 1,0 equivalentes) en THF anhidro (10 ml), se le añadió, por goteo, a una temperatura de -10°C, hidruro de isobutil-aluminio (5,2 ml, 5,20 mmol, 3,0 equivalentes; solución 1 M en hexano) y se retiró el baño de enfriamiento. Después de proceder a agitar durante un transcurso de tiempo adicional de 60 minutos, a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción, se vertió, de una forma cuidadosa, sobre hielo triturado/HCl diluido, se extrajo dos veces con acetato de etilo, las fases combinadas se lavaron con agua y una solución saturada de NaCl, se secaron sobre  $MgSO_4$ , y se concentraron por evaporación, bajo la acción de presión reducida. El compuesto del epígrafe, se aisló, en un rendimiento cuantitativo (0,43 g), como un aceite viscoso incoloro, lo suficientemente puro, para la siguiente etapa. MS (ISP): 229,3  $[M+H_2O]^+$ .

45

Etapa 3

*2-Etoxi-4'-fluoro-bifenil-4-carbaldehído*

50

55

A una solución de (2-etoxi-4'-fluoro-bifenil-4-il)-metanol (0,43 g, 1,75 mmol, 1,0 equivalentes) en diclorometano (20 ml), se le añadió  $MnO_2$  activado (3,04 g, 34,92 mmol, 20,0 equivalentes) y la mezcla de reacción, se agitó vigorosamente, durante un transcurso de tiempo de 3 horas, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se filtró sobre un tampón de Celite, se lavó de una forma abundante con diclorometano, y se evaporó hasta secado, bajo la acción de presión reducida. El material crudo, se purificó mediante cromatografía de columna se sílice, eluyendo con hexano/acetato de etilo (4:1), para proporcionar 0,33 g (77%) del compuesto del epígrafe, como cristales de color blanco. MS (EI): 244,1  $[M]^+$ .

Ejemplos 2 a 102

60

65

En concordancia con el procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 1, etapa 7, se sintetizaron otros derivados adicionales de benzoimidazol, tetrahydro-quinoxalina, benzotriazol y dihidro-imidazo[4,5-c]piridinona, a partir de éster alílico del ácido 2-metil-1-piperidin-4-il-1H-benzoimidazol-5-carboxílico, diclorhidrato, (intermediario A1), éster alílico del ácido 2-oxi-1-piperidin-4-il-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico, diclorhidrato (intermediario A2), éster alílico del ácido 3-oxo-1-piperidin-4-il-1,2,3,4-tetrahydro-quinoxalin-6-carboxílico, diclorhidrato (intermediario A3), éster alílico del ácido 1-piperidin-4-il-1H-benzotriazol-5-carboxílico, diclorhidrato (intermediario A4) y 1-piperidin-4-il-1,5-dihidro-imidazo [4,5-c]piridin-4-ona, diclorhidrato (intermediario A5), y el respectivo intermediario de benzaldehído, tal y como se indica en la Tabla 1. Los resultados, se encuentran recopilados en la Tabla 1, y comprenden los ejemplos 2 a 102.

ES 2 346 826 T3

TABLA 1

N°	MW	Nombre el compuesto	Materiales de partida	ISP [M+H] <sup>+</sup>
2	427,93	Ácido 1-[1-(4-cloro-3-etoxibencil)-piperidin-4-il]-2-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico	Éster alílico del ácido 2-metil-1-piperidin-4-il-1H-benzoimidazol-5-carboxílico, diclorhidrato (intermediario A1) y 4-cloro-3-etoxi-benzaldehído (intermediario B2)	[M+H] <sup>+</sup> 428,3
3	449,55	Ácido 1-[1-(4-aliloxi-3-etoxibencil)-piperidin-4-il]-2-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico	Éster alílico del ácido 2-metil-1-piperidin-4-il-1H-benzoimidazol-5-carboxílico, diclorhidrato (intermediario A1) y 4-aliloxi-3-etoxi-benzaldehído (comercialmente disponible)	[M+H] <sup>+</sup> 450,4
4	451,57	Ácido 1-[1-(3-etoxi-4-isopropoxi-bencil)-piperidin-4-il]-2-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico	Éster alílico del ácido 2-metil-1-piperidin-4-il-1H-benzoimidazol-5-carboxílico, diclorhidrato (intermediario A1) y 3-etoxi-4-isopropoxi-benzaldehído (comercialmente disponible)	[M+H] <sup>+</sup> 452,3
5	465,59	Ácido 1-[1-(3-etoxi-4-isobutoxi-bencil)-piperidin-4-il]-2-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico	Éster alílico del ácido 2-metil-1-piperidin-4-il-1H-benzoimidazol-5-carboxílico, diclorhidrato (intermediario A1) y 3-etoxi-4-isobutoxi-benzaldehído (comercialmente disponible)	[M+H] <sup>+</sup> 466,4
6	479,62	Ácido 1-[1-(3-etoxi-4-(1-etoxi-propoxi)-bencil)-piperidin-4-il]-2-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico	Éster alílico del ácido 2-metil-1-piperidin-4-il-1H-benzoimidazol-5-carboxílico, diclorhidrato (intermediario A1) y 3-etoxi-4-(1-etil-propoxi)-benzaldehído (intermediario B3)	[M+H] <sup>+</sup> 480,4

ES 2 346 826 T3

5	N°	MW	Nombre el compuesto	Materiales de partida	ISP [M+H] <sup>+</sup>
10	7	477,60	Ácido 1-[1-(4-ciclopentiloxi-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-2-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico	Éster alílico del ácido 2-metil-1-piperidin-4-il-1H-benzoimidazol-5-carboxílico, diclorhidrato (intermediario A1) y 4-ciclopentiloxi-3-etoxi-benzaldehído (comercialmente disponible)	[M+H] <sup>+</sup> 478,4
15	8	49,61	Ácido 1-[1-(4-benciloxi-3-etoxibencil)-piperidin-4-il]-2-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico	Éster alílico del ácido 2-metil-1-piperidin-4-il-1H-benzoimidazol-5-carboxílico, diclorhidrato (intermediario A1) y 4-benciloxi-3-etoxi-benzaldehído (comercialmente disponible)	[M+H] <sup>+</sup> 500,4
20	9	459,49	Ácido 1-[1-(4-difluorometoxi-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-2-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico	Éster alílico del ácido 2-metil-1-piperidin-4-il-1H-benzoimidazol-5-carboxílico, diclorhidrato (intermediario A1) y 4-difluorometoxi-benzaldehído (comercialmente disponible)	[M+H] <sup>+</sup> 460,3
25	10	437,54	Ácido 1-[1-(3-isopropoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-2-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico	Éster alílico del ácido 2-metil-1-piperidin-4-il-1H-benzoimidazol-5-carboxílico, diclorhidrato (intermediario A1) y 3-isopropoxi-4-metoxi-benzaldehído (comercialmente disponible)	[M+H] <sup>+</sup> 438,4
30	11	441,50	Ácido 1-[1-(3-(2-fluoroetoxi)-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-2-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico	Éster alílico del ácido 2-metil-1-piperidin-4-il-1H-benzoimidazol-5-carboxílico, diclorhidrato (intermediario A1) y 3-(2-fluoro-etoxi)-4-metoxi-benzaldehído (intermediario B4)	[M+H] <sup>+</sup> 442,3
35					
40					
45					
50					
55					
60					

65

ES 2 346 826 T3

N°	MW	Nombre el compuesto	Materiales de partida	ISP [M+H] <sup>+</sup>
5  10  15	12  451,57	Ácido 1-[1-(3-ixobutoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-2-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico	Éster alílico del ácido 2-metil-1-piperidin-4-il-1H-benzoimidazol-5-carboxílico, diclorhidrato (intermediario A1) y 3-isobutoxi-4-metoxi-benzaldehído (intermediario 5)	[M+H] <sup>+</sup>  452,3
20  25	13  463,58	Ácido 1-[1-(4-ciclopentiloxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-2-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico	Éster alílico del ácido 2-metil-1-piperidin-4-il-1H-benzoimidazol-5-carboxílico, diclorhidrato (intermediario A1) y 3-ciclopentiloxi-4-metoxi-benzaldehído (comercialmente disponible)	[M+H] <sup>+</sup>  464,4
30  35	14  475,59	Ácido 1-[1-(8-etoxi-2,2-dimetil-2H-cromen-6-ilmetil)-piperidin-4-il]-2-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico	Éster alílico del ácido 2-metil-1-piperidin-4-il-1H-benzoimidazol-5-carboxílico, diclorhidrato (intermediario A1) y 8-etoxi-2,2-dimetil-2H-cromeno-carbaldehído (intermediario B6)	[M+H] <sup>+</sup>  476,4
40  45	15  437,54	Ácido 1-[1-(3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-2-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico	Éster alílico del ácido 2-metil-1-piperidin-4-il-1H-benzoimidazol-5-carboxílico, diclorhidrato (intermediario A1) y 3,5-dietoxi-benzaldehído (intermediario B7)	[M+H] <sup>+</sup>  438,4
50  55	16  465,59	Ácido 1-[1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-il]-2-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico	Éster alílico del ácido 2-metil-1-piperidin-4-il-1H-benzoimidazol-5-carboxílico, diclorhidrato (intermediario A1) y 3,5-diisopropoxi-benzaldehído (intermediario B8)	[M+H] <sup>+</sup>  466,4

60

65

ES 2 346 826 T3

N°	MW	Nombre el compuesto	Materiales de partida	ISP [M+H] <sup>+</sup>
17	509,600	Ácido 1-[3,5-dietoxi-4-etoxicarbonil-bencil)-piperidin-4-il]-2-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico	Éster alílico del ácido 2-metil-1-piperidin-4-il-1H-benzoimidazol-5-carboxílico, diclorhidrato (intermediario A1) y éster etílico del ácido 2,6-dietoxi-4-formil-benzóico (intermediario B9)	[M+H] <sup>+</sup> 510,4
18	455,53	Ácido 1-[1-(3,5-dietoxi-4-fluoro-bencil)-piperidin-4-il]-2-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico	Éster alílico del ácido 2-metil-1-piperidin-4-il-1H-benzoimidazol-5-carboxílico, diclorhidrato (intermediario A1) y 3,5-dietoxi-4-fluorobenzaldehído (intermediario B10)	[M+H] <sup>+</sup> 456,4
19	471,98	Ácido 1-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-2-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico	Éster alílico del ácido 2-metil-1-piperidin-4-il-1H-benzoimidazol-5-carboxílico, diclorhidrato (intermediario A1) y 4-cloro-3,5-dietoxibenzaldehído (intermediario B11)	[M+H] <sup>+</sup> 472,3
20	516,44	Ácido 1-[1-(4-bromo-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-2-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico	Éster alílico del ácido 2-metil-1-piperidin-4-il-1H-benzoimidazol-5-carboxílico, diclorhidrato (intermediario A1) y 4-bromo-3,5-dietoxibenzaldehído (intermediario B12)	[M+H] <sup>+</sup> 518,3
21	452,55	Ácido 1-[1-(4-amino-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-2-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico	Éster alílico del ácido 2-metil-1-piperidin-4-il-1H-benzoimidazol-5-carboxílico, diclorhidrato (intermediario A1) y 4-amino-3,5-dietoxibenzaldehído (intermediario B13)	[M+H] <sup>+</sup> 453,4

ES 2 346 826 T3

N°	MW	Nombre el compuesto	Materiales de partida	ISP [M+H] <sup>+</sup>
22	502,61	Ácido 1-[3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-il]-2-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico	Éster alílico del ácido 2-metil-1-piperidin-4-il-1H-benzoimidazol-5-carboxílico, diclorhidrato (intermediario A1) y 3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-benzaldehído (intermediario B14)	[M+H] <sup>+</sup> 503,4
23	531,63	Ácido 1-[1-(2,6-dietoxi-4'-fluro-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-il]-2-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico	Éster alílico del ácido 2-metil-1-piperidin-4-il-1H-benzoimidazol-5-carboxílico, diclorhidrato (intermediario A1) y 2,6-dietoxi-4'-fluoro-bifenil-4-carbaldehído (intermediario B15)	[M+H] <sup>+</sup> 523,4
24	413,45	Ácido 1-[1-(3-etoxi-4-fluoro-bencil)-piperidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico	Éster alílico del ácido 2-oxo-1-piperidin-4-il-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico, diclorhidrato (intermediario A2) y 3-etoxi-4-fluoro-benzaldehído (intermediario B1)	[M+H] <sup>+</sup> 414,3
25	429,90	Ácido 1-[1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico	Éster alílico del ácido 2-oxo-1-piperidin-4-il-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico, diclorhidrato (intermediario A2) y 4-cloro-3-etoxi-benzaldehído (intermediario B2)	[M+H] <sup>+</sup> 430,3
26	411,46	Ácido 1-[1-(3-etoxi-4-hidoxi-bencil)-piperidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico	Éster alílico del ácido 2-oxo-1-piperidin-4-il-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico, diclorhidrato (intermediario A2) y 3-etoxi-4-hidroxi-benzaldehído (comercialmente disponible)	[M+H] <sup>+</sup> 412,2

ES 2 346 826 T3

N°	MW	Nombre el compuesto	Materiales de partida	ISP [M+H] <sup>+</sup>
27	425,481	Ácido 1-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico	Éster alílico del ácido 2-oxo-1-piperidin-4-il-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico, diclorhidrato (intermediario A2) y 3-etoxi-4-metoxi-benzaldehído (comercialmente disponible)	[M+H] <sup>+</sup> 426,3
28	439,51	Ácido 1-[1-(3,4-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico	Éster alílico del ácido 2-oxo-1-piperidin-4-il-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico, diclorhidrato (intermediario A2) y 3,4-dietoxi-benzaldehído (comercialmente disponible)	[M+H] <sup>+</sup> 440,3
29	451,52	Ácido 1-[1-(4-aliloxi-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico	Éster alílico del ácido 2-oxo-1-piperidin-4-il-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico, diclorhidrato (intermediario A2) y 4-aliloxi-3-etoxi-benzaldehído (comercialmente disponible)	[M+H] <sup>+</sup> 452,3
30	453,54	Ácido 1-[1-(3-etoxi-4-isopropoxi-bencil)-piperidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico	Éster alílico del ácido 2-oxo-1-piperidin-4-il-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico, diclorhidrato (intermediario A2) y 3-etoxi-4-isopropoxi-benzaldehído (comercialmente disponible)	[M+H] <sup>+</sup> 454,3
31	467,57	Ácido 1-[1-(3-etoxi-4-isobutoxi-bencil)-piperidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico	Éster alílico del ácido 2-oxo-1-piperidin-4-il-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico, diclorhidrato (intermediario A2) y 3-etoxi-4-isobutoxi-benzaldehído (comercialmente disponible)	[M+H] <sup>+</sup> 468,4

ES 2 346 826 T3

N°	MW	Nombre el compuesto	Materiales de partida	ISP [M+H] <sup>+</sup>
5  10  15	32  481,59	Ácido 1-[1-(3-etoxi-4-(1-etil-propoxi)-bencil)-piperidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico	Éster alílico del ácido 2-oxo-1-piperidin-4-il-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico, diclorhidrato (intermediario A2) y 3-etoxi-4-(1-etil-propoxi)-benzaldehído (intermediario B3)	[M+H] <sup>+</sup>  482,4
20  25  30	33  479,58	Ácido 1-[1-(4-ciclopentiloxi-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico	Éster alílico del ácido 2-oxo-1-piperidin-4-il-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico, diclorhidrato (intermediario A2) y 4-ciclopentiloxi-3-etoxi-benzaldehído (comercialmente disponible)	[M+H] <sup>+</sup>  480,4
35  40	34  501,58	Ácido 1-[1-(4-benciloxi-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico	Éster alílico del ácido 2-oxo-1-piperidin-4-il-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico, diclorhidrato (intermediario A2) y 4-benciloxi-3-etoxi-benzaldehído (comercialmente disponible)	[M+H] <sup>+</sup>  502,4
45  50  55	35  461,46	Ácido 1-[1-(4-difluorometoxi-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico	Éster alílico del ácido 2-oxo-1-piperidin-4-il-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico, diclorhidrato (intermediario A2) y 4-difluorometoxi-3-etoxi-benzaldehído (comercialmente disponible)	[M+H] <sup>+</sup>  462,3
60  65	36  439,51	Ácido 1-[1-(4-metoxi-3-propoxi-bencil)-piperidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico	Éster alílico del ácido 2-oxo-1-piperidin-4-il-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico, diclorhidrato (intermediario A2) y 4-metoxi-3-propoxi-benzaldehído (intermediario B16)	[M+H] <sup>+</sup>  440,4

ES 2 346 826 T3

N°	MW	Nombre el compuesto	Materiales de partida	ISP [M+H] <sup>+</sup>
37	443, 47	Ácido 1-[1-[3-(2-fluoro-etoxi)-4-metoxi-bencil]-piperidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico	Éster alílico del ácido 2-oxo-1-piperidin-4-il-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico, diclorhidrato (intermediario A2) y 3-(2-fluoro-etoxi)-4-metoxi-benzaldehído (intermediario B4)	[M+H] <sup>+</sup> 444, 3
38	453, 54	Ácido 1-[1-(3-butoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico	Éster alílico del ácido 2-oxo-1-piperidin-4-il-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico, diclorhidrato (intermediario A2) y 3-butoxi-4-metoxibenzaldehído (intermediario B17)	[M+H] <sup>+</sup> 454, 4
39	453, 54	Ácido 1-[1-(3-isotuboxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico	Éster alílico del ácido 2-oxo-1-piperidin-4-il-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico, diclorhidrato (intermediario A2) y 3-isobutoxi-4-metoxi-benzaldehído (intermediario B5)	[M+H] <sup>+</sup> 454, 3
40	465, 55	Ácido 1-[1-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico	Éster alílico del ácido 2-oxo-1-piperidin-4-il-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico, diclorhidrato (intermediario A2) y 3-ciclopentiloxi-4-metoxi-benzaldehído (comercialmente disponible)	[M+H] <sup>+</sup> 466, 4
41	477, 56	Ácido 1-[1-(8-etoxi-2,2-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico	Éster alílico del ácido 2-oxo-1-piperidin-4-il-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico, diclorhidrato (intermediario A2) y 8-etoxi-3,3-dimetil-2H-cromeno-6-carbaldehído (intermediario B6)	[M+H] <sup>+</sup> 478, 4

ES 2 346 826 T3

N°	MW	Nombre el compuesto	Materiales de partida	ISP [M+H] <sup>+</sup>
42	439,51	Ácido 1-[1-[3-(3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico	Éster alílico del ácido 2-oxo-1-piperidin-4-il-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico, diclorhidrato (intermediario A2) y 3,5-dietoxi-benzaldehído (intermediario B7)	[M+H] <sup>+</sup> 440,3
43	467,57	Ácido 1-[1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico	Éster alílico del ácido 2-oxo-1-piperidin-4-il-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico, diclorhidrato (intermediario A2) y 3,5-diisopropoxi-benzaldehído (intermediario B8)	[M+H] <sup>+</sup> 468,4
44	511,57	Ácido 1-[1-(3,5-dietoxi-4-etoxicarbonil-bencil)-piperidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico	Éster alílico del ácido 2-oxo-1-piperidin-4-il-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico, diclorhidrato (intermediario A2) y éter etílico del ácido 2,6-dietoxi-4-formil-benzóico (intermediario B9)	[M+H] <sup>+</sup> 512,4
45	467,50	Ácido 1-[1-(3,5-dietoxi-4-fluoro-bencil)-piperidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico	Éster alílico del ácido 2-oxo-1-piperidin-4-il-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico, diclorhidrato (intermediario A2) y 3,5-dietoxi-4-fluoro-benzaldehído (intermediario B10)	[M+H] <sup>+</sup> 458,2
46	473,96	Ácido 1-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico	Éster alílico del ácido 2-oxo-1-piperidin-4-il-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico, diclorhidrato (intermediario A2) y 4-cloro-3,5-dietoxi-benzaldehído (intermediario B11)	[M+H] <sup>+</sup> 474,2

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 346 826 T3

N°	MW	Nombre el compuesto	Materiales de partida	ISP [M+H] <sup>+</sup>
47	518,41	Ácido 1-[1-(4-bromo-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico	Éster alílico del ácido 2-oxo-1-piperidin-4-il-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico, diclorhidrato (intermediario A2) y 4-bromo-3,5-dietoxi-benzaldehído (intermediario B12)	[M+H] <sup>+</sup> 518,3
48	454,53	Ácido 1-[1-(4-amino-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico	Éster alílico del ácido 2-oxo-1-piperidin-4-il-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico, diclorhidrato (intermediario A2) y 4-amino-3,5-dietoxi-benzaldehído (intermediario B13)	[M+H] <sup>+</sup> 455,4
49	511,57	Ácido 1-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico	Éster alílico del ácido 2-oxo-1-piperidin-4-il-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico, diclorhidrato (intermediario A2) y 3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-benzaldehído (intermediario B14)	[M+H] <sup>+</sup> 505,4
50	443,93	Ácido 1-[1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinoxalin-6-carboxílico	Éster alílico del ácido 3-oxo-1-piperidin-4-il-1,2,3,4-tetrahydro-quinoxalin-6-carboxílico, diclorhidrato (intermediario A3) y 4-cloro-3-etoxi-benzaldehído (intermediario B2)	[M+H] <sup>+</sup> 444,3
51	475,49	Ácido 1-[1-(4-difluorometoxi-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinoxalin-6-carboxílico	Éster alílico del ácido 3-oxo-1-piperidin-4-il-1,2,3,4-tetrahydro-quinoxalin-6-carboxílico, diclorhidrato (intermediario A3) y 4-difluorometoxi-3-etoxi-benzaldehído (comercialmente disponible)	[M+H] <sup>+</sup> 476,3

ES 2 346 826 T3

N°	MW	Nombre el compuesto	Materiales de partida	ISP [M+H] <sup>+</sup>
52	479,58	Ácido 1-[1-(3-ciclopropoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalin-6-carboxílico	Éster alílico del ácido 3-oxo-1-piperidin-4-il-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalin-6-carboxílico, diclorhidrato (intermediario A3) y 3-ciclopentiloxi-4-metoxi-benzaldehído (comercialmente disponible)	[M+H] <sup>+</sup> 480,4
53	481,59	Ácido 1-[1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-il]-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalin-6-carboxílico	Éster alílico del ácido 3-oxo-1-piperidin-4-il-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalin-6-carboxílico, diclorhidrato (intermediario A3) y 3,5-diisopropoxi-benzaldehído (intermediario B8)	[M+H] <sup>+</sup> 482,4
54	525,60	Ácido 1-[1-(3,5-dietoxi-4-etoxicarbonil-bencil)-piperidin-4-il]-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalin-6-carboxílico	Éster alílico del ácido 3-oxo-1-piperidin-4-il-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalin-6-carboxílico, diclorhidrato (intermediario A3) y éster etílico del ácido 3,5-dietoxi-4-formil-benzóico (intermediario B9)	[M+H] <sup>+</sup> 526,4
55	471,53	Ácido 1-[1-(3,5-dietoxi-4-fluoro-bencil)-piperidin-4-il]-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalin-6-carboxílico	Éster alílico del ácido 3-oxo-1-piperidin-4-il-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalin-6-carboxílico, diclorhidrato (intermediario A3) y 3,5-dietoxi-4-fluoro-benzaldehído (intermediario B10)	[M+H] <sup>+</sup> 472,2
56	487,98	Ácido 1-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalin-6-carboxílico	Éster alílico del ácido 3-oxo-1-piperidin-4-il-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalin-6-carboxílico, diclorhidrato (intermediario A3) y 4-cloro-3,5-dietoxi-benzaldehído (intermediario B11)	[M+H] <sup>+</sup> 488,2

ES 2 346 826 T3

N°	MW	Nombre el compuesto	Materiales de partida	ISP [M+H] <sup>+</sup>
57	532,44	Ácido 1-[1-(4-bromo-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalin-6-carboxílico	Éster alílico del ácido 3-oxo-1-piperidin-4-il-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalin-6-carboxílico, diclorhidrato (intermediario A3) y 4-bromo-3,5-dietoxi-benzaldehído (intermediario B12)	[M+H] <sup>+</sup> 534,3
58	518,61	Ácido 1-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-il]-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalin-6-carboxílico	Éster alílico del ácido 3-oxo-1-piperidin-4-il-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalin-6-carboxílico, diclorhidrato (intermediario A3) y 3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-benzaldehído (intermediario B14)	[M+H] <sup>+</sup> 519,4
59	547,63	Ácido 1-[1-(2,6-dietoxi-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-il]-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalin-6-carboxílico	Éster alílico del ácido 3-oxo-1-piperidin-4-il-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalin-6-carboxílico, diclorhidrato (intermediario A3) y 2,6-dietoxi-4'-fluoro-bifenil-4-crbaldehído (intermediario B15)	[M+H] <sup>+</sup> 548,4
60	398,44	Ácido 1-[1-(3-etoxi-4-fluoro-bencil)-piperidin-4-il]-1H-benzotriazol-5-carboxílico	Éster alílico del ácido 1-piperidin-4-il-1H-benzotriazol-5-carboxílico, diclorhidrato (intermediario A4) y 3-etoxi-4-fluoro-benzaldehído (intermediario B1)	[M+H] <sup>+</sup> 399,3
61	414,89	Ácido 1-[1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-1H-benzotriazol-5-carboxílico	Éster alílico del ácido 1-piperidin-4-il-1H-benzotriazol-5-carboxílico, diclorhidrato (intermediario A4) y 4-cloro-3-etoxi-benzaldehído (intermediario B2)	[M+H] <sup>+</sup> 415,3

ES 2 346 826 T3

N°	MW	Nombre el compuesto	Materiales de partida	ISP [M+H] <sup>+</sup>
5  10  15	62  396,45	Ácido 1-[1-(3-etoxi-4-hidroxi-bencil)-piperidin-4-il]-1H-benzotriazol-5-carboxílico	Éster alílico del ácido 1-piperidin-4-il-1H-benzotriazol-5-carboxílico, diclorhidrato (intermediario A4) y 3-etoxi-4-hidroxi-benzaldehído (comercialmente disponible3)	[M+H] <sup>+</sup>  397,2
20  25	63  410,47	Ácido 1-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-1H-benzotriazol-5-carboxílico	Éster alílico del ácido 1-piperidin-4-il-1H-benzotriazol-5-carboxílico, diclorhidrato (intermediario A4) y 3-etoxi-4-metoxi-benzaldehído (comercialmente disponible)	[M+H] <sup>+</sup>  411,3
30  35	64  424,50	Ácido 1-[1-(3,4-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-1H-benzotriazol-5-carboxílico	Éster alílico del ácido 1-piperidin-4-il-1H-benzotriazol-5-carboxílico, diclorhidrato (intermediario A4) y 3,4-dietoxi-benzaldehído (comercialmente disponible)	[M+H] <sup>+</sup>  425,3
40  45	65  436,51	Ácido 1-[1-(4-aliloxi-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-1H-benzotriazol-5-carboxílico	Éster alílico del ácido 1-piperidin-4-il-1H-benzotriazol-5-carboxílico, diclorhidrato (intermediario A4) y 4-aliloxi-3-etoxi-benzaldehído (comercialmente disponible)	[M+H] <sup>+</sup>  437,4
50  55  60	66  438,53	Ácido 1-[1-(3-etoxi-4-isopropoxi-bencil)-piperidin-4-il]-1H-benzotriazol-5-carboxílico	Éster alílico del ácido 1-piperidin-4-il-1H-benzotriazol-5-carboxílico, diclorhidrato (intermediario A4) y 3-etoxi-4-isopropoxi-benzaldehído (comercialmente disponible)	[M+H] <sup>+</sup>  439,3

ES 2 346 826 T3

N°	MW	Nombre el compuesto	Materiales de partida	ISP [M+H] <sup>+</sup>
67	3452,55	Ácido 1-[1-(3-etoxi-4-isobutoxi-bencil)-piperidin-4-il]-1H-benzotriazol-5-carboxílico	Éster alílico del ácido 1-piperidin-4-il-1H-benzotriazol-5-carboxílico, diclorhidrato (intermediario A4) y 3-etoxi-4-isobutoxi-benzaldehído (comercialmente disponible)	[M+H] <sup>+</sup> 453,4
68	466,25	Ácido 1-[1-(3-etoxi-4-(1-etil-propoxi-bencil)-piperidin-4-il)-1H-benzotriazol-5-carboxílico	Éster alílico del ácido 1-piperidin-4-il-1H-benzotriazol-5-carboxílico, diclorhidrato (intermediario A4) y 3-etoxi-4-(1-etil-propoxi)-benzaldehído (intermediario B3)	[M+H] <sup>+</sup> 467,4
69	464,57	Ácido 1-[1-(4-ciclopentiloxi-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-1H-benzotriazol-5-carboxílico	Éster alílico del ácido 1-piperidin-4-il-1H-benzotriazol-5-carboxílico, diclorhidrato (intermediario A4) y 4-ciclopentiloxi-3-etoxi-benzaldehído (comercialmente disponible)	[M+H] <sup>+</sup> 465,4
70	487,57	Ácido 1-[1-(4-benciloxi-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-1H-benzotriazol-5-carboxílico	Éster alílico del ácido 1-piperidin-4-il-1H-benzotriazol-5-carboxílico, diclorhidrato (intermediario A4) y 4-benciloxi-3-etoxi-benzaldehído (comercialmente disponible)	[M+H] <sup>+</sup> 487,4
71	446,45	Ácido 1-[1-(4-difluorometoxi-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-1H-benzotriazol-5-carboxílico	Éster alílico del ácido 1-piperidin-4-il-1H-benzotriazol-5-carboxílico, diclorhidrato (intermediario A4) y 4-difluorometoxi-3-etoxi-benzaldehído (comercialmente disponible)	[M+H] <sup>+</sup> 447,5

ES 2 346 826 T3

N°	MW	Nombre el compuesto	Materiales de partida	ISP [M+H] <sup>+</sup>
5  10  15	72  424,50	Ácido 1-[1-(4-metoxi-3-propoxi-bencil)-piperidin-4-il]-1H-benzotriazol-5-carboxílico	Éster alílico del ácido 1-piperidin-4-il-1H-benzotriazol-5-carboxílico, diclorhidrato (intermediario A4) y 4-metoxi-3-propoxi-benzaldehído (intermediario B16)	[M+H] <sup>+</sup>  425,3
20  25	73  424,50	Ácido 1-[1-(3-isopropoxi-4-metoxi--bencil)-piperidin-4-il]-1H-benzotriazol-5-carboxílico	Éster alílico del ácido 1-piperidin-4-il-1H-benzotriazol-5-carboxílico, diclorhidrato (intermediario A4) y 3-isopropoxi-4-metoxi-benzaldehído (comercialmente disponible)	[M+H] <sup>+</sup>  425,3
30  35  40	74  422,48	Ácido 1-[1-(3-aliloxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-1H-benzotriazol-5-carboxílico	Éster alílico del ácido 1-piperidin-4-il-1H-benzotriazol-5-carboxílico, diclorhidrato (intermediario A4) y 3-aliloxi-4-metoxi-benzaldehído (intermediario B18)	[M+H] <sup>+</sup>  423,3
45  50	75  420,47	Ácido 1-[1-(4-metoxi-3-prop-2-iniloxi-bencil)-piperidin-4-il]-1H-benzotriazol-5-carboxílico	Éster alílico del ácido 1-piperidin-4-il-1H-benzotriazol-5-carboxílico, diclorhidrato (intermediario A4) y 4-metoxi-3-prop-2-iniloxi-benzaldehído (comercialmente disponible)	[M+H] <sup>+</sup>  421,3
55  60	76  438,53	Ácido 1-[1-(3-butoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-1H-benzotriazol-5-carboxílico	Éster alílico del ácido 1-piperidin-4-il-1H-benzotriazol-5-carboxílico, diclorhidrato (intermediario A4) y 3-butoxi-4-metoxi-benzaldehído (intermediario B17)	[M+H] <sup>+</sup>  439,4

ES 2 346 826 T3

N°	MW	Nombre el compuesto	Materiales de partida	ISP [M+H] <sup>+</sup>
77	438,53	Ácido 1-[1-(3-isobutoxi-4-metoxi-3-propoxi-bencil)-piperidin-4-il]-1H-benzotriazol-5-carboxílico	Éster alílico del ácido 1-piperidin-4-il-1H-benzotriazol-5-carboxílico, diclorhidrato (intermediario A4) y 3-isobutoxi-4-metoxi-benzaldehído (intermediario B5)	[M+H] <sup>+</sup> 439,3
78	450,54	Ácido 1-[1-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-1H-benzotriazol-5-carboxílico	Éster alílico del ácido 1-piperidin-4-il-1H-benzotriazol-5-carboxílico, diclorhidrato (intermediario A4) y 3-ciclopentiloxi-4-metoxi-benzaldehído (comercialmente disponible)	[M+H] <sup>+</sup> 451,4
79	462,55	Ácido 1-[1-(8-etoxi-2,2-dimetil-2H-cromen-6-ilmetil)-piperidin-4-il]-1H-benzotriazol-5-carboxílico	Éster alílico del ácido 1-piperidin-4-il-1H-benzotriazol-5-carboxílico, diclorhidrato (intermediario A4) y 8-etoxi-2,2-dimetil-2H-cromeno-6-carbaldehído (intermediario B6)	[M+H] <sup>+</sup> 463,3
80	424,50	Ácido 1-[1-(3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-1H-benzotriazol-5-carboxílico	Éster alílico del ácido 1-piperidin-4-il-1H-benzotriazol-5-carboxílico, diclorhidrato (intermediario A4) y 3,5-dietoxi-benzaldehído (intermediario B7)	[M+H] <sup>+</sup> 425,3
81	442,49	Ácido 1-[1-(3,5-dietoxi-4-fluoro-bencil)-piperidin-4-il]-1H-benzotriazol-5-carboxílico	Éster alílico del ácido 1-piperidin-4-il-1H-benzotriazol-5-carboxílico, diclorhidrato (intermediario A4) y 4-cloro-3,5-dietoxi-benzaldehído (intermediario B10)	[M+H] <sup>+</sup> 443,3

ES 2 346 826 T3

N°	MW	Nombre el compuesto	Materiales de partida	ISP [M+H] <sup>+</sup>
5  10	82  458,95	Ácido 1-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-1H-benzotriazol-5-carboxílico	Éster alílico del ácido 1-piperidin-4-il-1H-benzotriazol-5-carboxílico, diclorhidrato (intermediario A4) y 3,5-cloro-3,5-dietoxi-benzaldehído (intermediario B11)	[M+H] <sup>+</sup>  459,3
15  20	83  503,40	Ácido 1-[1-(4-bromo-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-1H-benzotriazol-5-carboxílico	Éster alílico del ácido 1-piperidin-4-il-1H-benzotriazol-5-carboxílico, diclorhidrato (intermediario A4) y 4-bromo-3,5-dietoxi-benzaldehído (intermediario B12)	[M+H] <sup>+</sup>  505,3
25  30	84  489,58	Ácido 1-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-il]-1H-benzotriazol-5-carboxílico	Éster alílico del ácido 1-piperidin-4-il-1H-benzotriazol-5-carboxílico, diclorhidrato (intermediario A4) y 3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-benzaldehído ((intermediario B14	[M+H] <sup>+</sup>  490,4
35  40	85  366,46	1-[1-(3-etoxi-4-metil-bencil)-piperidin-4-il]-1,5-dihidroimidazo[4,5-c]-piridin-4-ona	1-piperidin-4-il-1,5-dihidroimidazo[4,5-c]-piridin-4-ona, diclorhidrato (intermediario A5) y 3-etoxi-4-metil-benzaldehído (intermediario B19)	[M+H] <sup>+</sup>  367,3
45  50	86  386,88	1-[1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-1,5-dihidroimidazo[4,5-c]-piridin-4-ona	1-piperidin-4-il-1,5-dihidroimidazo[4,5-c]-piridin-4-ona, diclorhidrato (intermediario A5) y 4-cloro-3-etoxi-benzaldehído (intermediario B2)	[M+H] <sup>+</sup>  387,3

60

65

ES 2 346 826 T3

N°	MW	Nombre el compuesto	Materiales de partida	ISP [M+H] <sup>+</sup>
87	382,46	1-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-1,5-dihidroimidazo[4,5-c]-piridin-4-ona	1-piperidin-4-il-1,5-dihidroimidazo[4,5-c]-piridin-4-ona, diclorhidrato (intermediario A5) y 3-etoxi-4-metoxibenzaldehído (comercialmente disponible)	[M+H] <sup>+</sup> 383,3
88	410,52	1-[1-(3-etoxi-4-isopropoxi-bencil)-piperidin-4-il]-1,5-dihidroimidazo[4,5-c]-piridin-4-ona	1-piperidin-4-il-1,5-dihidroimidazo[4,5-c]-piridin-4-ona, diclorhidrato (intermediario A5) y 3-etoxi-4-isopropoxibenzaldehído (comercialmente disponible)	[M+H] <sup>+</sup> 411,4
89	424,54	1-[1-(3-etoxi-4-isobutoxi-bencil)-piperidin-4-il]-1,5-dihidroimidazo[4,5-c]-piridin-4-ona	1-piperidin-4-il-1,5-dihidroimidazo[4,5-c]-piridin-4-ona, diclorhidrato (intermediario A5) y 3-etoxi-4-isobutoxibenzaldehído (comercialmente disponible)	[M+H] <sup>+</sup> 425,3
90	438,57	1-[1-(3-etoxi-4-(1-etilpropoxi)-bencil)-piperidin-4-il]-1,5-dihidroimidazo[4,5-c]-piridin-4-ona	1-piperidin-4-il-1,5-dihidroimidazo[4,5-c]-piridin-4-ona, diclorhidrato (intermediario A5) y 3-etoxi-4-(1-etilpropoxi)-benzalaldehído (intermediario B3)	[M+H] <sup>+</sup> 439,4
91	436,56	1-[1-(4-ciclopentiloxi-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-1,5-dihidroimidazo[4,5-c]-piridin-4-ona	1-piperidin-4-il-1,5-dihidroimidazo[4,5-c]-piridin-4-ona, diclorhidrato (intermediario A5) y 4-ciclopentiloxi-3-etoxibenzaldehído (comercialmente disponible)	[M+H] <sup>+</sup> 437,4

ES 2 346 826 T3

N°	MW	Nombre el compuesto	Materiales de partida	ISP [M+H] <sup>+</sup>
5  10  15	92  458,56	1-[1-(4-benciloxi-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-1,5-dihidro-imidazo[4,5-c]-piridin-4-ona	1-piperidin-4-il-1,5-dihidro-imidazo[4,5-c]-piridin-4-ona, diclorhidrato (intermediario A5) y 4-benciloxi-3-etoxi-benzaldehído (comercialmente disponible)	[M+H] <sup>+</sup>  459,4
20  25	93  418,44	1-[1-(4-difluorometoxi-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-1,5-dihidro-imidazo[4,5-c]-piridin-4-ona	1-piperidin-4-il-1,5-dihidro-imidazo[4,5-c]-piridin-4-ona, diclorhidrato (intermediario A5) y 4-difluorometoxi-3-etoxi-benzaldehído (comercialmente disponible)	[M+H] <sup>+</sup>  419,2
30  35	94  410,52	1-[1-(3-isobutoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-1,5-dihidro-imidazo[4,5-c]-piridin-4-ona	1-piperidin-4-il-1,5-dihidro-imidazo[4,5-c]-piridin-4-ona, diclorhidrato (intermediario A5) y 3-isobutoxi-4-metoxi-benzaldehído (intermediario B5)	[M+H] <sup>+</sup>  411,4
40  45	95  422,53	1-[1-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-1,5-dihidro-imidazo[4,5-c]-piridin-4-ona	1-piperidin-4-il-1,5-dihidro-imidazo[4,5-c]-piridin-4-ona, diclorhidrato (intermediario A5) y 3-ciclopentiloxi-4-metoxi-benzaldehído (comercialmente disponible)	[M+H] <sup>+</sup>  423,2
50  55	96  434,54	1-[1-(8-etoxi-2,2-dimetil-2H-cromen-6-il-metil)-piperidin-4-il]-1,5-dihidro-imidazo[4,5-c]-piridin-4-ona	1-piperidin-4-il-1,5-dihidro-imidazo[4,5-c]-piridin-4-ona, diclorhidrato (intermediario A5) y 8-etoxi-2,2,-dimetil-2H-cromeno-6-carbaldehído (intermediario B6)	[M+H] <sup>+</sup>  435,4

60

65

ES 2 346 826 T3

N°	MW	Nombre el compuesto	Materiales de partida	ISP [M+H] <sup>+</sup>
97	414,48	1-[1-(3,5-dietoxi-4-fluoro-bencil)-bencil]-piperidin-4-il]-1,5-dihidro-imidazo[4,5-c]-piridin-4-ona	1-piperidin-4-il-1,5-dihidro-imidazo[4,5-c]-piridin-4-ona, diclorhidrato (intermediario A5) y 3,5-dietoxi-4-fluorobenzaldehído (intermediario B10)	[M+H] <sup>+</sup> 415,4
98	430,94	1-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-1,5-dihidro-imidazo[4,5-c]-piridin-4-ona	1-piperidin-4-il-1,5-dihidro-imidazo[4,5-c]-piridin-4-ona, diclorhidrato (intermediario A5) y 4-cloro-3,5-dietoxibenzaldehído (intermediario B11)	[M+H] <sup>+</sup> 431,4
99	475,39	1-[1-(4-bromo-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-1,5-dihidro-imidazo[4,5-c]-piridin-4-ona	1-piperidin-4-il-1,5-dihidro-imidazo[4,5-c]-piridin-4-ona, diclorhidrato (intermediario A5) y 4-bromo-3,5-dietoxibenzaldehído (intermediario B12)	[M+H] <sup>+</sup> 477,3
100	411,51	1-[1-(4-amino-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-1,5-dihidro-imidazo[4,5-c]-piridin-4-ona	1-piperidin-4-il-1,5-dihidro-imidazo[4,5-c]-piridin-4-ona, diclorhidrato (intermediario A5) y 4-amino-3,5-dietoxibenzaldehído (intermediario B13)	[M+H] <sup>+</sup> 412,3
101	461,57	1-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-il]-1,5-dihidro-imidazo[4,5-c]-piridin-4-ona	1-piperidin-4-il-1,5-dihidro-imidazo[4,5-c]-piridin-4-ona, diclorhidrato (intermediario A5) y 3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-benzaldehído (intermediario B14)	[M+H] <sup>+</sup> 462,4

## ES 2 346 826 T3

N°	MW	Nombre el compuesto	Materiales de partida	ISP
5				[M+H] <sup>+</sup>
10	490,58	1-[1-(2,6-dietoxi-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-il]-1,5-dihidroimidazo[4,5-c]-piridin-4-ona	1-piperidin-4-il-1,5-dihidroimidazo[4,5-c]-piridin-4-ona, diclorhidrato (intermediario A5) y 2,6-dietoxi-4'-fluoro-bifenil-4-carbaldehído (intermediario B15)	[M+H] <sup>+</sup> 491,4
15				

### Ejemplo 103

#### 20 2-[1-(3-Etoxi-4-metil-bencil)-piperidin-4-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona

##### Etapa 1

#### 25 *Éster tert.-butílico del ácido 4-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-1-carboxílico*

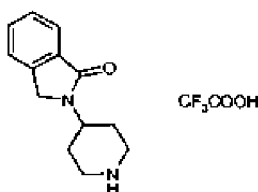
A una solución de éster metílico del ácido 2-bromometil-benzoico (1,50 g, 6,55 mmol, 1,0 equivalentes; [CAS RN 2417-73-4]) en metanol (12,5 ml) y trietilamina (1,10 ml) se le añadió éster tert.-butílico del ácido 4-amino-piperidine-1-carboxílico (1,38 g, 6,88 mmol, 1,05 equivalentes; comercialmente disponible en el mercado) y, la reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante el transcurso de toda la noche. La mezcla de reacción, se agitó a la temperatura ambiente, durante el transcurso de toda la noche, se vertió sobre hielo triturado, se extrajo con acetato de etilo, se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua y con una solución saturada de NaCl, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron por evaporación, bajo la acción de presión reducida. El material crudo, se purificó mediante cromatografía de columna de sílice, eluyendo con hexano/acetato de etilo (1:1), seguido de cristalización en hexano/acetato de etilo, para obtener 1,12 g (54%) del compuesto del epígrafe, como cristales de color blanco. MS (ISP): 261,0 [M-tert.-Bu+H]<sup>+</sup>.

##### Etapa 2

#### 40 *2-Piperidin-4-il-2,3-dihidro-isoindol-1-ona, trifluoroacetato (Intermediario A6)*

40

45



50 A una solución de éster tert.-butílico del ácido 4-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-1-carboxílico (0,50 g, 1,58 mmol) en diclorometano (15 ml), se le añadió ácido trifluoroacético (3,0 ml) y, la mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 4 horas. El disolvente, se eliminó bajo la acción de presión reducida y, el producto crudo (0,710 g), se utilizó en la etapa consecutiva, sin purificación adicional, asumiendo la desprotección cuantitativa y la formación de la sal trifluoroacetato. MS (ISP): 217,4 [M+H]<sup>+</sup>.

55

##### Etapa 3

#### 60 *2-[1-(3-Etoxi-4-metil-bencil)-piperidin-4-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona*

60 A una solución de 2-piperidin-4-il-2,3-dihidro-isoindol-1-ona, trifluoroacetato (164,0 mg, 0,27 mmol, 1,0 equivalentes; 36% de pureza, en concordancia con equilibrio de masas, en la etapa precedente) en isopropanol (3,4 ml), se le añadió 3-etoxi-4-metil-benzaldehído (44,8 mg, 0,27 mmol, 1,0 equivalentes; intermediario B19), tetra-isopropóxido de titanio (232,8 mg, 0,82 mmol, 3,0 equivalentes) y cianoborhidrato sódico (34,3 mg, 0,55 mmol, 2,0 equivalentes). Se dejó que, la mezcla de reacción, reaccionara durante el transcurso de toda la noche y, a continuación, ésta se vertió sobre directamente sobre una columna de sílice. La elución con acetato de etilo/trietilamina, (98:2), proporcionó 29,0 mg (29%) del compuesto del epígrafe, como cristales de color blanco. MS (ISP): 365,1 [M+H]<sup>+</sup>.

65

El intermediario de dihidro-isoindolona A7, se preparó de la forma que se describe abajo, a continuación.

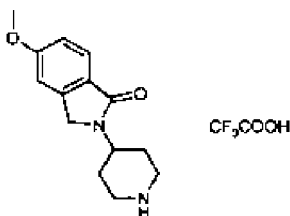
## ES 2 346 826 T3

Síntesis del intermediario de dihidro-isoindolona A7, a ser utilizado en la Tabla 2

Intermediario A7

5 5-Metoxi-2-piperidin-4-il-2,3-dihidro-isoindol-1-ona, trifluoroacetato

10



15

20

Etapa 1

Éster metílico del ácido 2-bromometil-4-metoxi-benzoico

25

30

35

A una solución de éster metílico del ácido 4-metoxi-2-metil-benzoico (1,47 g, 8,16 mmol, 1,0 equivalentes; comercialmente disponible en el mercado) en  $\text{CCl}_4$  (15 ml) se le añadió N-bromosuccinimida (1,60 g, 8,97 mmol, 1,1 equivalentes) y peróxido de dibenzoilo (0,198 g, 0,45 mmol, 0,05 equivalentes). La mezcla, se calentó a reflujo, durante un transcurso de tiempo de 1,5 horas, cuando la TLC, indicaba que todavía se había dejado algo de material de partida. A dicho efecto, se le añadió una cantidad adicional de N-bromosuccinimida (0,16 g, 0,90 mmol, 0,11 equivalentes) y de peróxido de dibenzoilo (0,080 g, 0,41 mmol, 0,18 equivalentes), y se continuó con el régimen de calentamiento, durante un transcurso de tiempo de 1 hora. La mezcla de reacción, se enfrió, se vertió sobre hielo triturado, se extrajo con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de NaCl, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron, por evaporación, bajo la acción de presión reducida. El material crudo, se purificó mediante cromatografía de columna de sílice, eluyendo con hexano/acetato de etilo (95:5), proporcionando 1,43 g (68%) del compuesto del epígrafe, como cristales de color amarillo.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3,87 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 4,97 (s, 2H), 6,86 (dd,  $J = 8,7$  Hz,  $J = 2,7$  Hz, 1H), 6,97 (d,  $J = 2,7$  Hz, 1H), 7,99 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H).

40

Etapa 2

Éster tert.-butílico del ácido 4-(5-metoxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-1-carboxílico

45

50

A una solución de éster metílico del ácido 2-bromometil-4-metoxi-benzoico (1,28 g, 4,94 mmol, 1,0 equivalentes) en metanol (9 ml) y trietilamina (0,83 ml), se le añadió éster tert.-butílico del ácido 4-aminopiperidin-1-carboxílico (1,04 g, 5,19 mmol, 1,05 equivalentes; comercialmente disponible en el mercado) y, la mezcla de reacción, se agitó a la temperatura ambiente, durante el transcurso de toda la noche. La mezcla de reacción, se vertió sobre hielo triturado/HCl diluido, se extrajo con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas, se lavaron con una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y agua, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron, por evaporación, bajo la acción de presión reducida. El material crudo, se purificó mediante cromatografía de columna de sílice, eluyendo con hexano/acetato de etilo (3:7) proporcionando 0,84 g (49%) del compuesto del epígrafe, como cristales de color blanco. MS (ISP): 347,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

55

Etapa 3

5-Metoxi-2-piperidin-4-il-2,3-dihidro-isoindol-1-ona, trifluoroacetato

60

A una solución de éster tert.-butílico del ácido 4-(5-metoxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-1-carboxílico (0,84 g, 2,44 mmol) en diclorometano (8,5 ml), se le añadió ácido trifluoroacético (1,7 ml) y, la mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente, durante el transcurso de toda la noche. El disolvente, se eliminó bajo la acción de presión reducida y, el producto crudo, se utilizó en la etapa consecutiva, sin purificación adicional, asumiendo la desprotección y la formación de la sal de trifluoroacetato. MS (ISP): 247,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

65

Ejemplos 104 a 110

En concordancia con el procedimiento de la síntesis del ejemplo 103/etapa 3, se sintetizaron derivados adicionales de dihidro-isoindolona a partir de 2-piperidin-4-il-2,3-dihidro-isoindol-1-ona, trifluoroacetato (intermediario A6) y 5-

## ES 2 346 826 T3

metoxi-2-piperidin-4-il-2,3-dihidro-isoindol-1-ona, tri-fluoroacetato (intermediario A7) y el respectivo intermediario de benzaldehído, según se indica en la Tabla 2. Los resultados, se encuentran recopilados en la Tabla 2, y comprenden desde el ejemplo 104 hasta el ejemplo 110.

5

TABLA 2

10	N°	MW	Nombre el compuesto	Materiales de partida	ISP [M+H] <sup>+</sup>
15	104	422,57	2-[1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-il]-2,3-dihidroisoindol-1-ona	2-piperidin-4-il-2,3-dihidro-isoindol-1-ona, trifluoroacetato (intermediario A6) y 3,5-diisopropoxibenzaldehído (intermediario B8)	[M+H] <sup>+</sup> 423,2
20					
25	105	412,50	2-[1-(3,5-dietoxi-fluorobencil)-piperidin-4-il]-2,3-dihidroisoindol-1-ona	2-piperidin-4-il-2,3-dihidro-isoindol-1-ona, trifluoroacetato (intermediario A6) y 3,5-dietoxi-4-fluoro-benzaldehído (intermediario B10)	[M+H] <sup>+</sup> 413,4
30					
35	106	444,55	2-[1-(2-etoxi-4'-fluorobifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-il]-2,3-dihidroisoindol-1-ona	2-piperidin-4-il-2,3-dihidro-isoindol-1-ona, trifluoroacetato (intermediario A6) y 2-etoxi-4'-fluoro-befenol-4-carbaldehído (intermediario B20)	[M+H] <sup>+</sup> 445,2
40					
45	107	452,59	2-[1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-il]-5-metoxi-2,3-dihidro-isoindol-1-ona	5-metoxi-2-piperidin-4-il-2,3-dihidro-isoindol-1-ona, trifluoroacetato (intermediario A7) y 3,5-diisopropoxi-benzaldehído (intermediario B8)	[M+H] <sup>+</sup> 453,4
50					
55	108	442,53	2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluorobencil)-piperidin-4-il]-5-metoxi-2,3-dihidro-isoindol-1-ona	5-metoxi-2-piperidin-4-il-2,3-dihidro-isoindol-1-ona, trifluoroacetato (intermediario A7) y 3,5-dietoxi-4-fluoro-benzaldehído (intermediario B8)	[M+H] <sup>+</sup> 443,1
60					

60

65

ES 2 346 826 T3

N°	MW	Nombre el compuesto	Materiales de partida	ISP [M+H] <sup>+</sup>
109	489,61	2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-il]-5-metoxi-2,3-dihidro-isoindol-1-ona	5-metoxi-2-piperidin-4-il-2,3-dihidro-isoindol-1-ona, trifluoroacetato (intermediario A7) y 3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-benzaldehído (intermediario B8)	[M+H] <sup>+</sup> 490,3
110	474,57	2-[1-(2-etoxi-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-il]-5-metoxi-2,3-dihidro-isoindol-1-ona	5-metoxi-2-piperidin-4-il-2,3-dihidro-isoindol-1-ona, trifluoroacetato (intermediario A7) y 2-etoxi-4'-fluoro-bifenil-4-carbaldehído (intermediario B8)	[M+H] <sup>+</sup> 475,1

Ejemplo A

Tabletas que contienen los ingredientes que se citan a continuación, pueden fabricarse de una forma convencional:

<u>Ingredientes</u>	<u>Por tableta</u>	
<b>Núcleo:</b>		
Compuesto de la fórmula I	10,0 mg	200,0 mg
Celulosa microcristalina	23,5 mg	43,5 mg
Lactosa hidrolizada	60,0 mg	70,0 mg
Povidona K30	12,5 mg	17,0 mg
Glicolato de almidón sódico	12,5 mg	17,0 mg
Esterato magnésico	1,5 mg	4,5 mg
<b>(Peso del núcleo)</b>	<b>120,0 mg</b>	<b>350,0 mg</b>
<b><u>Película de recubrimiento:</u></b>		
Hidroxipropilmetilcelulosa	3,5 mg	7,0 mg
Polietilenglicol 6000	0,8 mg	1,6 mg
Talco	1,3 mg	2,6 mg
Óxido de hierro (amarillo)	0,8 mg	1,6 mg
Dióxido de titanio	0,8 mg	1,6 mg

## ES 2 346 826 T3

El ingrediente activo, se tamiza y se mezcla con celulosa microcristalina y, la mezcla, se granula con una solución de polivinilpirrolidona en agua. El granulado, se mezcla con una solución de glicolato de almidón sódico y estearato magnésico, y se comprime, para proporcionar núcleos de 120 mg y 350 mg, respectivamente. Los núcleos, se laca con un solución/suspensión acuosa de la capa o película de recubrimiento anteriormente mencionada, arriba.

### Ejemplo B

Cápsulas que contienen los ingredientes que se citan a continuación, pueden fabricarse de una forma convencional:

<u>Ingredientes</u>	<u>Por cápsula</u>
Compuesto de la fórmula I	25,0 mg
Lactosa	150,0 mg
Almidón de maíz	20,0 mg
Talco	5,0 mg

Los componentes, se tamizan y se llenan en cápsulas del tamaño 2.

### Ejemplo C

Soluciones de inyección, pueden tener la siguiente composición:

Compuesto de la fórmula I	3,0 mg
Gelatina	150,0 mg
Fenol	4,7 mg
Carbonato sódico	para obtener un pH final de 7
Agua para soluciones de inyección	ad 1,0 ml

## ES 2 346 826 T3

### Ejemplo D

Cápsulas de gelatina blanda que contienen los ingredientes que se citan a continuación, pueden fabricarse de una forma convencional:

5		
	<b>Contenidos de las cápsulas</b>	
10	Compuesto de la fórmula I	5,0 mg
	Cera amarilla	8,0 mg
15	Aceite de soja hidrogenado	8,0 mg
	Aceites de plantas parcialmente hidrogenados	34,0 mg
	Aceite de semilla de soja	110,0 mg
20	<b>Peso de los contenidos de la cápsula</b>	<b>165,0 mg</b>
	<b>Cápsula de gelatina</b>	
25	Gelatina	75,0 mg
	Glicerina al 85%	32,0 mg
30	Carrión 83	8,0 mg (materia seca)
	Dióxido de titanio	0,4 mg
35	Óxido de hierro amarillo	1,1 mg

El ingrediente activo, se disuelve en un fundente caliente de los otros ingredientes y, la mezcla, se carga en cápsulas de gelatina blanda del tamaño apropiado. Las cápsulas de gelatina blanda cargadas, se tratan en concordancia con los procedimientos usuales.

### Ejemplo E

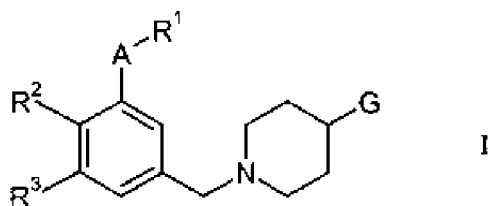
Saquitos que contienen los ingredientes que se citan a continuación, pueden fabricarse de una forma convencional:

45		
	Compuesto de la fórmula I	50,0 mg
50	Lactosa en polvo fino	1015,0 mg
	Celulosa microcristalina (AVICEL PH 102)	1400,0 mg
55	Carboximetilcelulosa sódica	14,0 mg
	Polivinilpirrolidona K30	10,0 mg
	Estearato magnésico	10,0 mg
60	Aditivos condimentantes	1,0 mg

El ingrediente activo, se mezcla con lactosa, celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica, y se granula con una mezcla de polivinilpirrolidona en agua. El granulado, se mezcla con estearato magnésico y los aditivos condimentantes (condimentos), y se carga en saquitos.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula general I



en donde,

15 A, es -O ó -NH-;

R<sup>1</sup>, se selecciona de entre el grupo consistente en alquilo C<sub>2-7</sub>, alqueno C<sub>2-7</sub>, alquino C<sub>3-7</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, halógeno-alquilo C<sub>1-7</sub>, alcoxi C<sub>1-7</sub>-alquilo C<sub>2-7</sub> y bencilo:

20 R<sup>2</sup>, se selecciona de entre el grupo consistente en

hidrógeno, alquilo C<sub>1-7</sub>,

25 hidroxilo, alcoxi C<sub>1-7</sub>, alquenoiloxi C<sub>2-7</sub>,

hidroxilo-C<sub>1-7</sub>, -alcoxi C<sub>1-7</sub>, alcoxi C<sub>1-7</sub>-alcoxi C<sub>1-7</sub>,

-O-bencilo, -O-cicloalquilo C<sub>3-7</sub>,

30 fenilo insustituido o fenilo sustituido por uno a tres grupos, independientemente seleccionados de entre alquilo C<sub>1-7</sub>, halógeno y alcoxi C<sub>1-7</sub>,

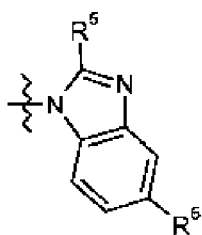
halógeno, halógeno-alquilo C<sub>1-7</sub>, halógeno-alcoxi C<sub>1-7</sub>,

35 amino, pirrolo, imidazol y -C(O)OR<sup>4</sup>, en donde, R<sup>5</sup>, es alquilo C<sub>1-7</sub>;

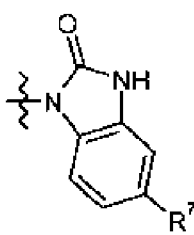
R<sup>3</sup>, es hidrógeno ó alcoxi C<sub>1-7</sub>;

40 ó R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, se encuentran unidas la una con el otra, para formar un anillo conjuntamente con los átomos de carbono a los cuales se encuentran éstas unidas, y R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son, conjuntamente -O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH=OH-;

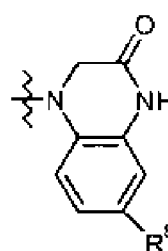
G, se selecciona de entre el grupo



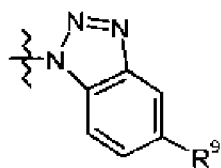
G1



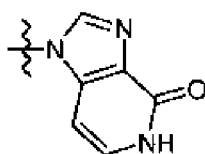
G2



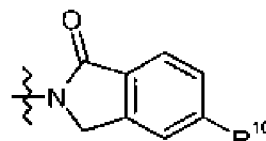
G3



G4



G5



G6

## ES 2 346 826 T3

en donde,

R<sup>5</sup>, es hidrógeno ó alquilo C<sub>1-7</sub>;

5 R<sup>5</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup>, son -COOH;

R<sup>10</sup>, es hidrógeno ó alcoxi C<sub>1-7</sub>M

y sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

10

2. Compuestos de la fórmula I, según la reivindicación 1, en donde, A, es O.

15 3. Compuestos de la fórmula I, según las reivindicaciones 1 ó 2, en donde, R<sup>1</sup>, se selecciona de entre el grupo consistente en alquilo C<sub>2-7</sub>, alquenilo C<sub>2-7</sub>, alquinilo C<sub>3-7</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> y halógeno-alquilo C<sub>1-7</sub>.

4. Compuestos de la fórmula I, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde, R<sup>2</sup>, se selecciona de entre el grupo consistente en etilo, propilo, isopropilo, alilo, 2-fluoroetilo, butilo, isobutilo, ciclopentilo y 2-propinilo.

20 5. Compuestos de la fórmula I, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde, R<sup>2</sup>, se selecciona de entre el grupo consistente en

hidrógeno, alquilo C<sub>1-7</sub>, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-7</sub>, alquenilo C<sub>2-7</sub>,

25 -O-bencilo, -O-cicloalquilo C<sub>3-7</sub>,

fenilo insustituido o fenilo sustituido por uno a tres grupos, independientemente seleccionados de entre alquilo C<sub>1-7</sub>, halógeno y alcoxi C<sub>1-7</sub>,

30 halógeno, halógeno-alcoxi C<sub>1-7</sub>, amino, pirrolo, imidazol y

-C(O)OR<sup>4</sup>, en donde, R<sup>4</sup>, es alquilo C<sub>1-7</sub>.

35 6. Compuestos de la fórmula I, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde, R<sup>2</sup>, se selecciona de entre grupo consistente en hidrógeno, alcoxi C<sub>1-7</sub>, halógeno, halógeno-alcoxi C<sub>1-7</sub>, pirrolilo, fenilo sustituido por halógeno y -C(O)OR<sup>4</sup>, en donde, R<sup>4</sup>, es alquilo C<sub>1-7</sub>.

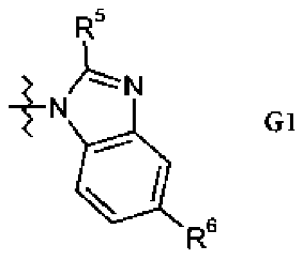
40 7. Compuestos de la fórmula I, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde, R<sup>2</sup>, es halógeno.

8. Compuestos de la fórmula I, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde, R<sup>3</sup>, es hidrógeno ó alcoxi C<sub>1-7</sub>.

45 9. Compuestos de la fórmula I, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, se encuentran unidas la una con el otra, para formar un anillo conjuntamente con los átomos de carbono a los cuales se encuentran éstas unidas, y R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son, conjuntamente, -O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH=OH-.

10. Compuestos de la fórmula I, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde G, es

50



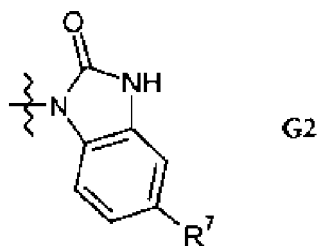
60

65 y en donde, R<sup>5</sup>, es hidrógeno ó alquilo C<sub>1-7</sub> y R<sup>6</sup> es -COOH.

11. Compuestos de la fórmula I, según la reivindicación 10, en donde, R<sup>5</sup>, es metilo.

12. Compuestos de la fórmula I, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde, G, es

5



10

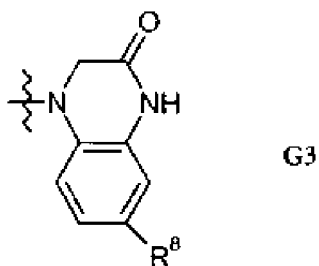
15

y en donde, R<sup>7</sup>, es -COOH.

20

13. Compuestos de la fórmula I, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde, G, es

25



30

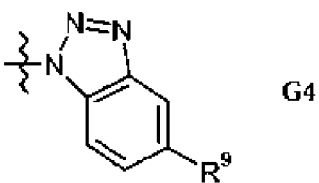
35

y en donde, R<sup>8</sup>, es -COOH.

40

14. Compuestos de la fórmula I, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde en donde, G, es

45



50

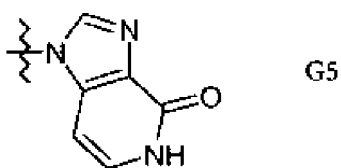
55

y en donde, R<sup>9</sup>, es -COOH.

60

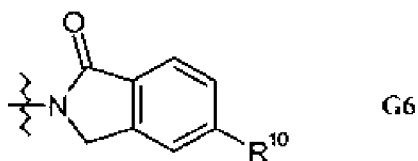
15. Compuestos de la fórmula I, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde en donde, G, es

65



## ES 2 346 826 T3

16. Compuestos de la fórmula I, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde en donde, G, es



y en donde, R<sup>10</sup>, es hidrógeno o alcoxi C<sub>1-7</sub>.

17. Compuestos de la fórmula I, según la reivindicación 16, en donde, R<sup>10</sup>, es metoxi.

18. Compuestos de la fórmula I, según la reivindicación 1, seleccionados de entre el grupo consistente en

20 Ácido 1-[1-(3-etoxi-4-fluoro-bencil)-piperidin-4-il]-2-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,

Ácido 1-[1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-2-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,

25 Ácido 1-[1-(4-aliloxi-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-2-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,

Ácido 1-[1-(3-etoxi-4-isopropoxi-bencil)-piperidin-4-il]-2-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,

30 Ácido 1-[1-(3-etoxi-4-isobutoxi-bencil)-piperidin-4-il]-2-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,

Ácido 1-{1-[3-etoxi-4-(1-etil-propoxi)-bencil]-piperidin-4-il}-2-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,

35 Ácido 1-[1-(4-ciclopentiloxi-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-2-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,

Ácido 1-[1-(4-benciloxi-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-2-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,

40 Ácido 1-[1-(4-difluorometoxi-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-2-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,

Ácido 1-[1-(3-isopropoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-2-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,

45 Ácido 1-{1-[3-(2-fluoro-etoxi)-4-metoxi-bencil]-piperidin-4-il}-2-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,

Ácido 1-[1-(3-isobutoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-2-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,

50 Ácido 1-[1-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-2-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,

Ácido 1-[1-(8-etoxi-2,2-dimetil-2H-cromen-6-ilmetil)-piperidin-4-il]-2-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,

Ácido 1-[1-(3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-2-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,

55 Ácido 1-[1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-il]-2-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,

Ácido 1-[1-(3,5-dietoxi-4-fluoro-bencil)-piperidin-4-il]-2-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,

60 Ácido 1-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-2-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,

Ácido 1-[1-(4-bromo-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-2-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,

65 Ácido 1-[1-(4-amino-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-2-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,

Ácido 1-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-il]-2-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,

## ES 2 346 826 T3

Ácido 1-[1-(3,5-dietoxi-4-etoxicarbonil-bencil)-piperidin-4-il]-2-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,

Ácido 1-[1-(2,6-dietoxi-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-il]-2-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,

5

Ácido 1-[1-(3-etoxi-4-fluoro-bencil)-piperidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,

Ácido 1-[1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,

10

Ácido 1-[1-(3-etoxi-4-hidroxi-bencil)-piperidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,

Ácido 1-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,

15

Ácido 1-[1-(3,4-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,

Ácido 1-[1-(4-aliloxi-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,

20

Ácido 1-[1-(3-etoxi-4-isopropoxi-bencil)-piperidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,

Ácido 1-[1-(3-etoxi-4-isobutoxi-bencil)-piperidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,

25

Ácido 1-[1-(3-etoxi-4-(1-etil-propoxi)-bencil)-piperidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,

Ácido 1-[1-(4-ciclopentiloxi-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,

30

Ácido 1-[1-(4-benciloxi-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,

Ácido 1-[1-(4-difluorometoxi-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,

35

Ácido 1-[1-(4-metoxi-3-propoxi-bencil)-piperidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,

Ácido 1-[1-(3-(2-fluoro-etoxi)-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,

40

Ácido 1-[1-(3-butoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,

Ácido 1-[1-(3-isobutoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,

45

Ácido 1-[1-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,

Ácido 1-[1-(8-etoxi-2,2-dimetil-2H-cromen-6-ilmetil)-piperidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,

50

Ácido 1-[1-(3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,

Ácido 1-[1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,

55

Ácido 1-[1-(3,5-dietoxi-4-etoxicarbonil-bencil)-piperidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,

Ácido 1-[1-(3,5-dietoxi-4-fluoro-bencil)-piperidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,

60

Ácido 1-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,

Ácido 1-[1-(4-bromo-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,

65

Ácido 1-[1-(4-amino-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,

Ácido 1-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,

## ES 2 346 826 T3

Ácido 1-[1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalin-6-carboxílico,

Ácido 1-[1-(4-difluorometoxi-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalin-6-carboxílico,

5 Ácido 1-[1-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalin-6-carboxílico,

Ácido 1-[1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-il]-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalin-6-carboxílico,

10 Ácido 1-[1-(3,5-dietoxi-4-etoxicarbonil-bencil)-piperidin-4-il]-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalin-6-carboxílico,

Ácido 1-[1-(3,5-dietoxi-4-fluoro-bencil)-piperidin-4-il]-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalin-6-carboxílico,

15 Ácido 1-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalin-6-carboxílico,

Ácido 1-[1-(4-bromo-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalin-6-carboxílico,

20 Ácido 1-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-il]-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalin-6-carboxílico,

Ácido 1-[1-(2,6-dietoxi-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-il]-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalin-6-carboxí-  
lico,

25 Ácido 1-[1-(3-etoxi-4-fluoro-bencil)-piperidin-4-il]-1H-benzotriazol-5-carboxílico,

Ácido 1-[1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-1H-benzotriazol-5-carboxílico,

30 Ácido 1-[1-(3-etoxi-4-hidroxibencil)-piperidin-4-il]-1H-benzotriazol-5-carboxílico,

Ácido 1-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-1H-benzotriazol-5-carboxílico,

35 Ácido 1-[1-(3,4-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-1H-benzotriazol-5-carboxílico,

Ácido 1-[1-(4-aliloxi-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-1H-benzotriazol-5-carboxílico,

40 Ácido 1-[1-(3-etoxi-4-isopropoxi-bencil)-piperidin-4-il]-1H-benzotriazol-5-carboxílico,

Ácido 1-[1-(3-etoxi-4-isobutoxi-bencil)-piperidin-4-il]-1H-benzotriazol-5-carboxílico,

45 Ácido 1-[1-[3-etoxi-4-(1-etil-propoxi)-bencil]-piperidin-4-il]-1H-benzotriazol-5-carboxílico,

Ácido 1-[1-(4-ciclopentiloxi-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-1H-benzotriazol-5-carboxílico,

Ácido 1-[1-(4-benciloxi-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-1H-benzotriazol-5-carboxílico,

50 Ácido 1-[1-(4-difluorometoxi-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-1H-benzotriazol-5-carboxílico,

Ácido 1-[1-(4-metoxi-3-propoxi-bencil)-piperidin-4-il]-1H-benzotriazol-5-carboxílico,

55 Ácido 1-[1-(3-isopropoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-1H-benzotriazol-5-carboxílico,

Ácido 1-[1-(3-aliloxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-1H-benzotriazol-5-carboxílico,

60 Ácido 1-[1-(4-metoxi-3-prop-2-iniloxi-bencil)-piperidin-4-il]-1H-benzotriazol-5-carboxílico,

Ácido 1-[1-(3-butoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-1H-benzotriazol-5-carboxílico,

65 Ácido 1-[1-(3-isobutoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-1H-benzotriazol-5-carboxílico,

Ácido 1-[1-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-1H-benzotriazol-5-carboxílico,

## ES 2 346 826 T3

Ácido 1-[1-(8-etoxi-2,2-dimetil-2H-cromen-6-ilmetil)-piperidin-4-il]-1H-benzotriazol-5-carboxílico,  
Ácido 1-[1-(3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-1H-benzotriazol-5-carboxílico,  
5 Ácido 1-[1-(3,5-dietoxi-4-fluoro-bencil)-piperidin-4-il]-1H-benzotriazol-5-carboxílico,  
Ácido 1-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-1H-benzotriazol-5-carboxílico,  
10 Ácido 1-[1-(4-bromo-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-1H-benzotriazol-5-carboxílico,  
Ácido 1-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-il]-1H-benzotriazol-5-carboxílico,  
15 1-[1-(3-etoxi-4-metil-bencil)-piperidin-4-il]-1,5-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-4-ona,  
1-[1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-1,5-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-4-ona,  
1-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-1,5-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-4-ona,  
20 1-[1-(3-etoxi-4-isopropoxi-bencil)-piperidin-4-il]-1,5-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-4-ona,  
1-[1-(3-etoxi-4-isobutoxi-bencil)-piperidin-4-il]-1,5-dihidro-imidazo [4,5-c]piridin-4-ona,  
25 1-{ 1-[3-etoxi-4-(1-etil-propoxi)-bencil]-piperidin-4-il}-1,5-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-4-ona,  
1-[1-(4-ciclopentiloxi-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-1,5-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-4-ona,  
1-[1-(4-benciloxi-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-1,5-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-4-ona,  
30 1-[1-(4-difluorometoxi-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-1,5-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-4-ona,  
1-[1-(3-isobutoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-1,5-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-4-ona,  
35 1-[1-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-1,5-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-4-ona,  
1-[1-(8-etoxi-2,2-dimetil-2H-cromen-6-ilmetil)-piperidin-4-il]-1,5-dihidro-imidazo [4,5-c] piridin-4-ona,  
1-[1-(3,5-dietoxi-4-fluoro-bencil)-piperidin-4-il]-1,5-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-4-ona,  
40 1-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-1,5-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-4-ona,  
1-[1-(4-bromo-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-1,5-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-4-ona,  
45 1-[1-(4-amino-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-1,5-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-4-ona,  
1-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-il]-1,5-dihidro-imidazo [4,5-c]piridin-4-ona,  
1-[1-(2,6-dietoxi-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-il]-1,5-dihidro-imidazo [4,5-c] piridin-4-ona,  
50 2-[1-(3-etoxi-4-metil-bencil)-piperidin-4-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,  
2-[1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,  
55 2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluoro-bencil)-piperidin-4-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,  
2-[1-(2-etoxi-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,  
2-[1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-il]-5-metoxi-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,  
60 2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluoro-bencil)-piperidin-4-il]-5-metoxi-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,  
2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-il]-5-metoxi-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,  
65 2-[1-(2-etoxi-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-il]-5-metoxi-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,  
y sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

## ES 2 346 826 T3

19. Compuestos de la fórmula I, según la reivindicación 1, seleccionados de entre el grupo consistente en

Ácido 1-[1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-2-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,

5 Ácido 1-{1-[3-etoxi-4-(1-etil-propoxi)-bencil]-piperidin-4-il}-2-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,

Ácido 1-[1-(8-etoxi-2,2-dimetil-2H-cromen-6-ilmetil)-piperidin-4-il]-2-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,

10 Ácido 1-[1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-il]-2-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,

Ácido 1-[1-(3,5-dietoxi-4-fluoro-bencil)-piperidin-4-il]-2-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,

15 Ácido 1-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-2-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,

Ácido 1-[1-(4-bromo-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-2-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,

20 Ácido 1-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-il]-2-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,

Ácido 1-[1-(3,5-dietoxi-4-etoxicarbonil-bencil)-piperidin-4-il]-2-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,

25 Ácido 1-[1-(2,6-dietoxi-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-il]-2-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,

Ácido 1-[1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,

30 Ácido 1-[1-(4-difluorometoxi-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,

Ácido 1-[1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,

35 Ácido 1-[1-(3,5-dietoxi-4-fluoro-bencil)-piperidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,

Ácido 1-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,

40 Ácido 1-[1-(4-bromo-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,

Ácido 1-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,

45 Ácido 1-[1-(4-bromo-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalin-6-carboxílico,

Ácido 1-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-il]-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalin-6-carboxílico,

50 Ácido 1-[1-(2,6-dietoxi-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-il]-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalin-6-carboxí-  
lico,

Ácido 1-[1-(3-etoxi-4-fluoro-bencil)-piperidin-4-il]-1H-benzotriazol-5-carboxílico,

Ácido 1-[1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-1H-benzotriazol-5-carboxílico,

55 Ácido 1-[1-(4-difluorometoxi-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-1H-benzotriazol-5-carboxílico,

Ácido 1-[1-(3-butoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-1H-benzotriazol-5-carboxílico,

60 Ácido 1-[1-(3-isobutoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-1H-benzotriazol-5-carboxílico,

Ácido 1-[1-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-1H-benzotriazol-5-carboxílico,

65 Ácido 1-[1-(3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-1H-benzotriazol-5-carboxílico,

Ácido 1-[1-(3,5-dietoxi-4-fluoro-bencil)-piperidin-4-il]-1H-benzotriazol-5-carboxílico,

## ES 2 346 826 T3

Ácido 1-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-1H-benzotriazol-5-carboxílico,

Ácido 1-[1-(4-bromo-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-1H-benzotriazol-5-carboxílico,

Ácido 1-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-il]-1H-benzotriazol-5-carboxílico,

1-[1-(4-bromo-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-1,5-dihidro-imidazo [4,5-c] piridin-4-ona,

1-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-il]-1,5-dihidro-imidazo [4,5-c]piridin-4-ona,

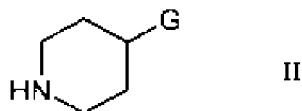
1-[1-(2,6-dietoxi-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-il]-1,5-dihidro-imidazo [4,5-c] piridin-4-ona,

2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-il]-5-metoxi-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,

y sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

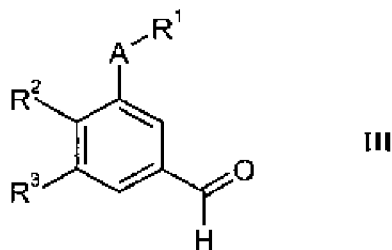
20. Un procedimiento para la fabricación de compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, procedimiento éste, el cual comprende

a) hacer reaccionar una piperidina de la fórmula



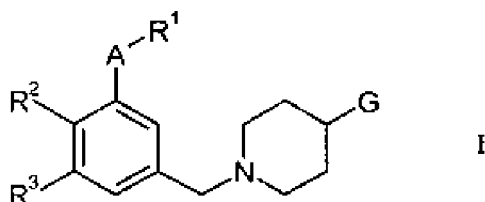
en donde, G, es tal y como se ha definido en la reivindicación 1,

con un aldehído de la fórmula



en donde, A y R<sup>1</sup> a R<sup>3</sup>, son tal y como se han definido en la reivindicación 1,

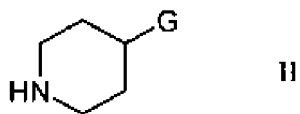
procediendo a emplear un agente reductor, para obtener un compuesto de la fórmula



y, en caso deseado, convertir el compuesto de la fórmula I, en una sal farmacéuticamente aceptable; o de una forma alternativa;

b) procediendo a alquilar una piperidina de la fórmula

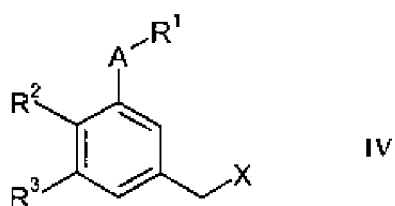
5



10

en donde, G, es tal y como se ha definido en la reivindicación 1,  
con un compuesto de la fórmula

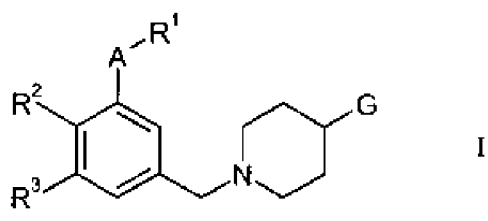
15



25

en donde, A y R<sup>1</sup> a R<sup>3</sup>, son tal y como se han definido en la reivindicación 1, y X es un grupo saliente,  
bajo condiciones básicas, para obtener un compuesto de la fórmula

30

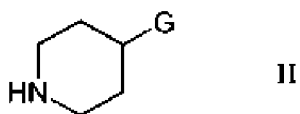


40

y, en caso deseado, convertir el compuesto de la fórmula I, en una sal farmacéuticamente aceptable; o de una forma alternativa;

c) procediendo a hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

45



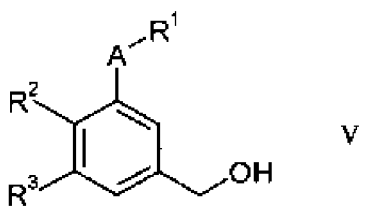
50

en donde, G, es tal y como se ha definido en la reivindicación 1,

55

con un compuesto de la fórmula

60



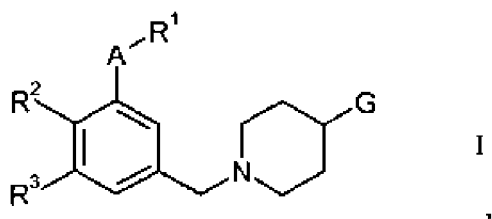
65

## ES 2 346 826 T3

en donde, A y R<sup>1</sup> a R<sup>3</sup>, son tal y como se han definido en la reivindicación 1, en presencia de una trialquilfosfina y un compuesto diazótico, para obtener un compuesto de la fórmula

5

10



15

y, en caso deseado, convertir el compuesto de la fórmula I, en una sal farmacéuticamente aceptable.

21. Composiciones farmacéuticas, que comprenden un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, así como un portador o soporte y/o adyuvante, farmacéuticamente aceptable.

20

22. Compuestos, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, para su uso como sustancias terapéuticamente activas.

23. El uso de compuestos, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, para la preparación de medicamentos.

25

30

35

40

45

50

55

60

65