



19

OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 N.º de publicación: **ES 2 063 734**

51 Int. Cl.⁵: C07D 233/68, C07D 403/14
C07D 403/10, C07D 405/10
C07D 403/06, C07D 233/64
C07D 233/61, C07D 233/60
C07D 233/84, C07D 233/70
C07D 233/90

12

TRADUCCION DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **87109919.8**
86 Fecha de presentación : **09.07.87**
87 Número de publicación de la solicitud: **0 253 310**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **20.01.88**

54 Título: **Imidazoles bloqueantes de receptores de angiotensina II.**

30 Prioridad: **11.07.86 US 884920**
22.05.87 US 50341

45 Fecha de la publicación de la mención BOPI:
16.01.95

45 Fecha de la publicación del folleto de patente:
16.01.95

73 Titular/es:
E.I. Du Pont de Nemours and Company
1007 Market Street
Wilmington Delaware 19898, US

72 Inventor/es: **Carini, David John y**
Duncia, John Jonas Vytautas

74 Agente: **Carpintero López, Francisco**

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 (artº 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCION

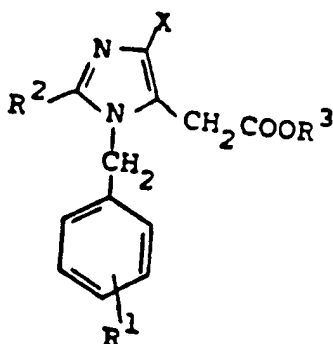
Antecedentes de la invención

5 Campo de la invención

Esta invención se refiere a nuevos imidazoles sustituidos y procedimientos para su preparación, composiciones farmacéuticas que los contienen y procedimientos farmacéuticos para utilizarlos.

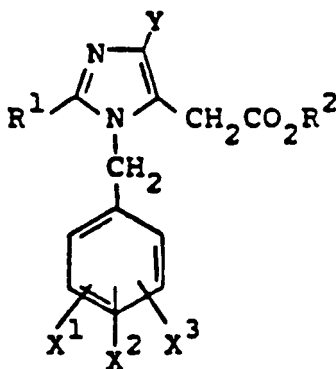
10 Los compuestos de esta invención inhiben la acción de la hormona angiotensina II (AII) y, por lo tanto, son útiles para aliviar la hipertensión inducida por angiotensina. La enzima renina actúa sobre un α_2 -globulina del plasma sanguíneo, angiotensinógeno, para producir angiotensina I, que seguidamente se convierte por la enzima convertidora de angiotensina en AII. Esta última sustancia es un potente agente vasopresor que ha sido considerado como agente causante de producir presión sanguínea elevada en diversas especies de mamíferos tales como la rata, el perro y el hombre. Los compuestos de esta invención inhiben la acción de la AII en sus receptores en células diana e impiden así el aumento de la presión sanguínea producida por esta interacción de receptores de hormonas. Administrando un compuesto de esta invención a especies de mamíferos con hipertensión debida a AII, la presión sanguínea se reduce. Los compuestos de esta invención son útiles también para el tratamiento de fallos cardíacos congestivos.

20 K. Matsumura et al., en la patente estadounidense 4.207.324, publicada el 10 de junio de 1980, describen derivados de ácido 1,2-disustituido-4-haloimidazol-5-acético de fórmula:



40 donde R^1 es hidrógeno, nitro o amino; R^2 es fenilo furilo o tienilo opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior o di-alquilamino inferior; R^3 es hidrógeno o alquilo inferior y X es halógeno; y sus sales fisiológicamente aceptables. Estos compuestos tienen acciones diuréticas e hipotensoras.

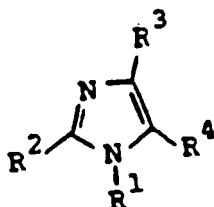
Furukawa et al., en la patente estadounidense 4.355.040, publicada el 19 de octubre de 1982, describe derivados hipotensores de ácido imidazol-5-acético que tienen la fórmula:



donde R^1 es alquilo inferior, cicloalquilo o fenilo opcionalmente sustituido; X^1 , X^2 y X^3 son cada uno de ellos hidrógeno, halógeno, nitro, amino, alquilo inferior, alcoxi inferior, benciloxi o hidroxilo; Y es halógeno

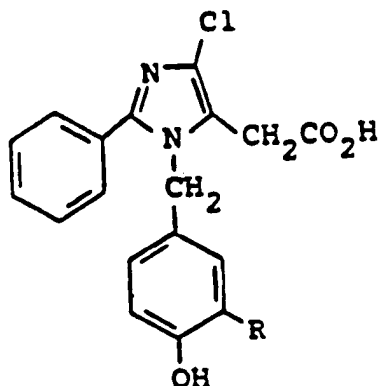
y R² es hidrógeno o alquilo inferior; y sus sales.

Furukawa et al., en la patente estadounidense 4.340.598, publicada el 20 de julio de 1982, describe derivados hipotensores de imidazol de fórmula:



donde R¹ es alquilo inferior o fenil-alquilo de C₁₋₂ opcionalmente sustituido con halógeno o nitro; R² es alquilo inferior, cicloalquilo o fenilo opcionalmente sustituido; uno entre R³ y R⁴ es -(CH₂)_nCOR⁵, donde R⁵ es amino, alcoxi inferior o hidroxilo y n es 0, 1, 2 y el otro entre R³ y R⁴ es hidrógeno o halógeno; con la condición de que R¹ es alquilo inferior o fenilo cuando R³ sea hidrógeno, n=1 y R⁵ es alcoxi inferior o hidroxilo; y sus sales.

Furukawa et al., en la solicitud de patente europea 103.647, describe derivados de ácido 4-cloro-2-fenilimidazol -5-acético útiles para tratar edemas e hipertensión, de fórmula:



donde R representa alquilo inferior, y sus sales.

El metabolismo y disposición del agente hipotensor ácido 4-cloro-1-(4-metoxi-3-metilbencil)-2-fenilimidazol-5-acético se describe por H. Torii en *Takeda Kenkyushoho*, 41, n° 3/4, 180-191 (1982).

Frazer et al., en la solicitud de patente europea 125.033-A describe derivados de 1-fenil(alquil)-2-tioimidazol que son inhibidores de dopamina-β-hidroxilasa y son útiles como hipotensores, diuréticos y cardiotónicos.

La solicitud de la patente europea 146.228, presentada el 16 de octubre de 1984, por S.S.L. Parhi, describe un procedimiento para la preparación de 1-sustituidos-5-hidroxi -metil-2-mercaptoimidazoles.

Un cierto número de referencias describe 1-bencil -imidazoles tales como la patente estadounidense 4.448.781 de Cross y Dickinson (publicada el 15 de mayo de 1984); la patente estadounidense 4.226.878 de Ilzuka et al (publicada el 7 de octubre de 1980); la patente estadounidense 3.772.315 de Regel et al. (publicada el 13 de noviembre de 1973); la patente estadounidense 4.379.927 de Vorbrüggen et al. (publicada el 12 de abril de 1983); entre otras.

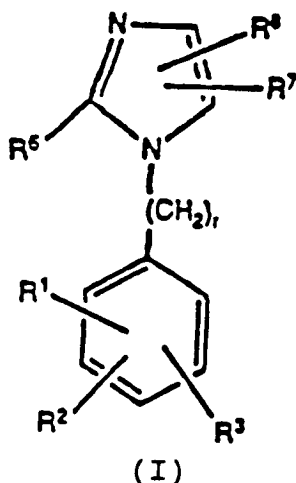
Pals et al., *Circulation Research*, 29, 673 (1971) describen la introducción de un residuo de sarcosina en posición 1 y de alanina en posición 8 de la hormona vasoconstrictora endógena AII para producir un (octa)péptido que bloquea los efectos de AII sobre la presión sanguínea de ratas sin médula espinal.

Este análogo [Sar¹, Ala⁸] AII, que inicialmente se denominó "P-113" y posteriormente "Saralasin", se encontró que era uno de los antagonistas competitivos más potentes de las acciones de AII, aunque, como la mayor parte de los denominados antagonistas de péptidos-AII, posee también acciones agonistas por sí mismos. Se ha demostrado que la saralasin rebaja la presión arterial en mamíferos y el hombre cuando la presión (elevada) depende de AII en circulación (Pals et al., *Circulation Research*, 29, 673 (1971); Streeten and Anderson, *Handbook of Hypertension*, Vol. 5, Clinical Pharmacology of Antihypertensive Drugs, A. E. Doyle (Editor), Elsevier Science Publishers B.V. pag. 246 (1984)). Sin embargo, debido a su carácter agonista, la saralasin provoca efectos presores cuando la presión no es sostenida por AII. Siendo un péptido, los efectos farmacológicos para la saralasin son de duración relativamente corta y solamente se manifiestan después de administración parenteral, siendo ineficaces las dosis orales. Aunque los usos terapéuticos de los bloqueantes de péptido AII, como saralasin, están severamente limitados debido a su ineficacia oral y de corta duración de acción, su principal utilidad es como un patrón farmacéutico.

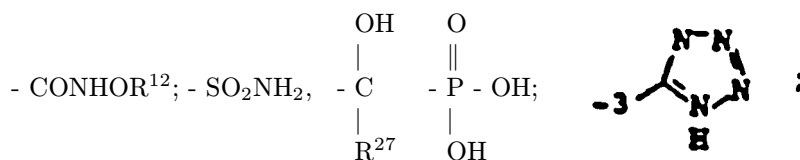
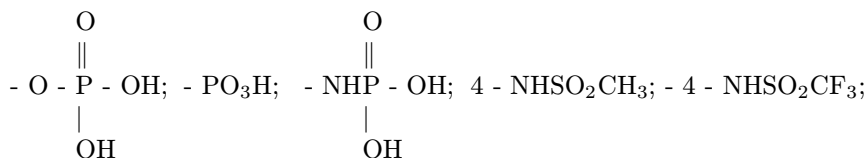
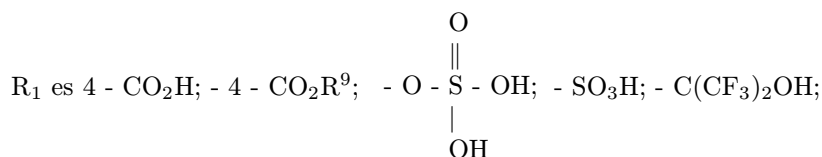
El documento EP-A-0028834 describe derivados de ácido 1-bencil-imidazol-5-acético que tienen efectos antagonista sobre angiotensina II y actividad hipotensora.

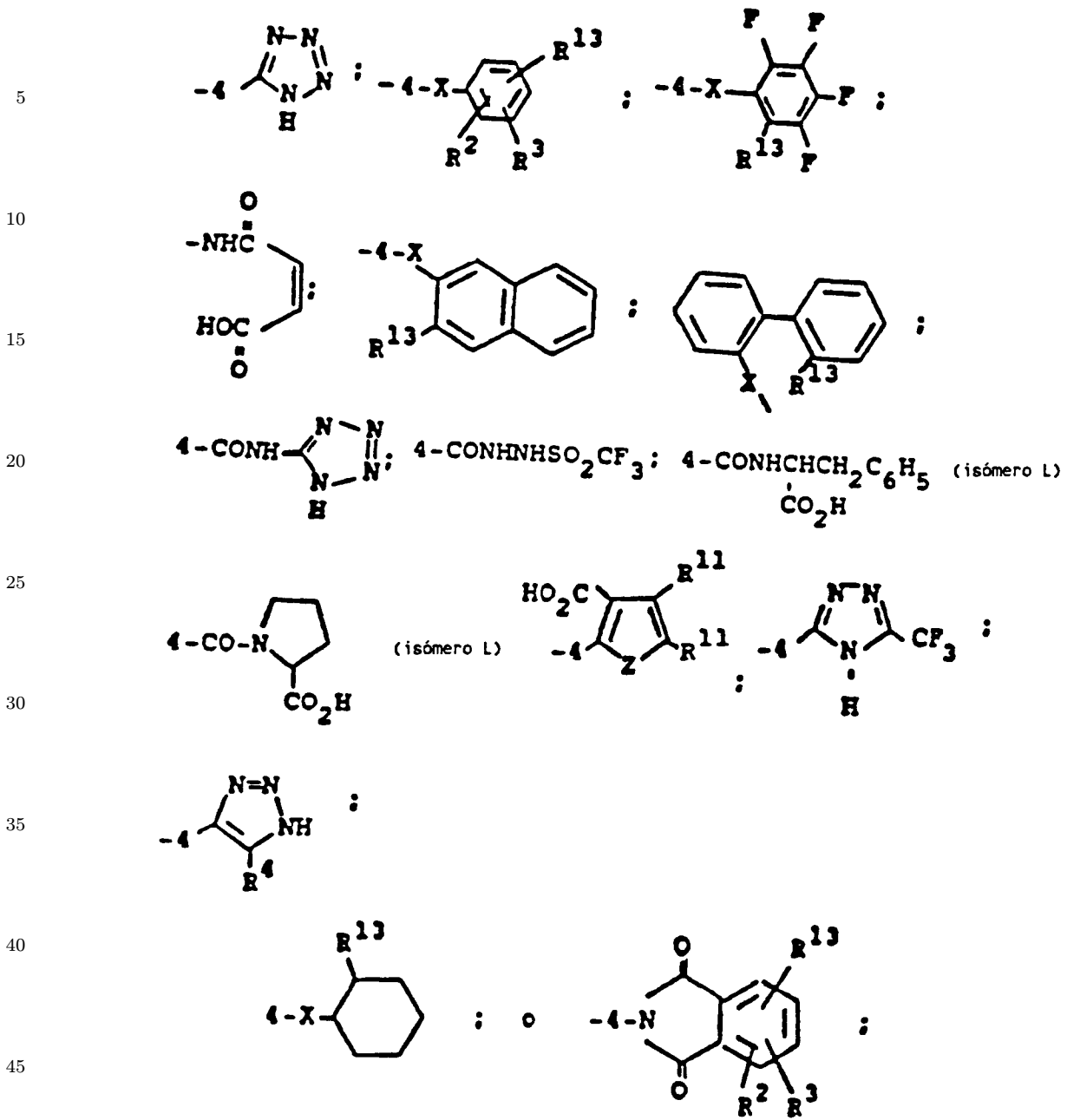
Sumario de la invención

Según la presente invención, se proporcionan nuevos compuestos de fórmula (I) que tienen propiedades antagonizantes de angiotensina II y son útiles como antihipertensores.



en la cual





50 R² es H; Cl; Br; I; F; NO₂; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, aciloxi de 1 a 4 átomos de carbono; alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, CO₂H; CO₂R⁹; NHSO₂CH₃; NHSO₂CF₃; CONHOR¹²; SO₂NH₂;



R³ es H; Cl, Br, I o F; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono;

ES 2 063 734 T3

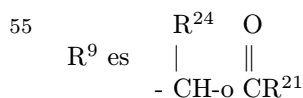
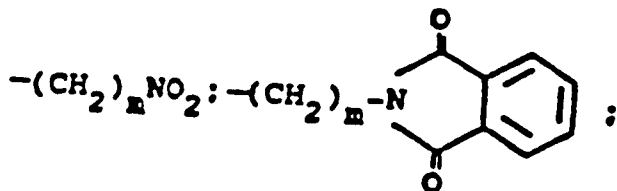
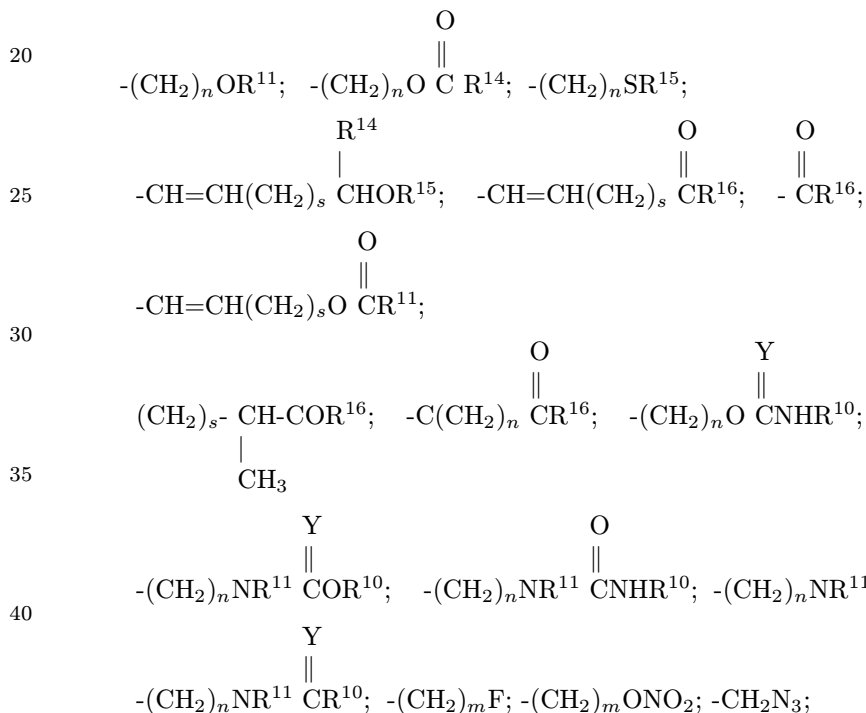
R⁴ es CN, NO₂ o CO₂R¹¹;

R⁵ es H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, alquenilo o alquinilo de 2 a 4 átomos de carbono;

5 R⁶ es alquilo de 2 a 10 átomos de carbono, alquenilo o alquinilo de 3 a 10 átomos de carbono o los mismos grupos sustituidos con F o CO₂R¹⁴; cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, cicloalquilalquilo de 4 a 10 átomos de carbono; cicloalquilalquinilo o cicloalquilalquinilo de 5 a 10 átomos de carbono; (CH₂)_sZ(CH₂)_mR⁵ opcionalmente sustituido con F o CO₂R¹⁴; bencilo o bencilo sustituido en el
10 anillo fenilo con 1 ó 2 halógenos, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o nitro;

R⁷ es H, F, Cl, Br, I, NO₂, CF₃ o CN;

15 R⁸ es H, CN, alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, alquenilo de 3 a 10 átomos de carbono, o los mismos grupos sustituidos con F; fenilalquenilo en el que la prate alifática es de 2 a 6 átomos de carbono, -(CH₂)_m-imidazol-1-ilo; -(CH₂)_m-1,2,3-triazolilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre CO₂CH₃ o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; -(CH₂)_m-tetrazolilo;



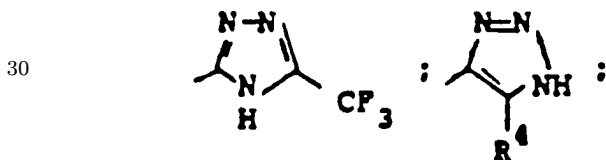
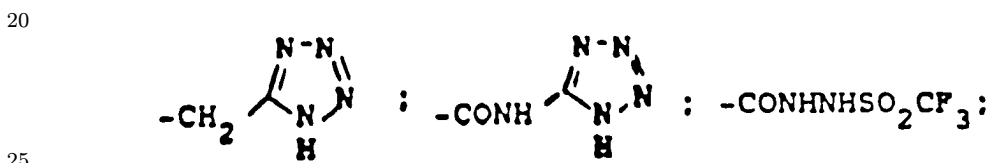
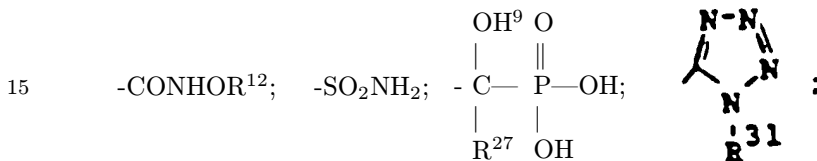
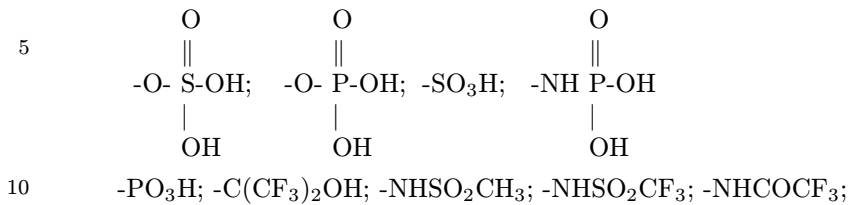
60 R¹⁰ es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o perfluoroalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, 1-adamantilo, 1-naftilo, 1-(1-naftil)etilo o (CH₂)_pC₆H₅;

R¹¹ es H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, fenilo o bencilo;

ES 2 063 734 T3

R¹² es H, metilo o bencilo;

R¹³ es -CO₂H; -CO₂R⁹; -CH₂CO₂H, -CH₂ CO₂R⁹;



R¹⁴ es H, alquilo o perfluoroalquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, fenilo o bencilo;

R¹⁵ es H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, fenilo, bencilo, acilo de 1 a 4 átomos de carbono, fenacilo;

R¹⁶ es H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, (CH₂)_pC₆H₅, OR¹⁷ o NR¹⁸R¹⁹;

R¹⁷ es H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, fenilo o bencilo;

R¹⁸ y R¹⁹ son independientemente H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, fenilo, bencilo, α-metilbencilo, o tomados conjuntamente forman un anillo de fórmula



Q es NR²⁰, O o CH₂;

R²⁰ es H, alquilo de 1-4 átomos de carbono o fenilo;

60 R²¹ es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, NR²²R²³, o $-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$;

ES 2 063 734 T3

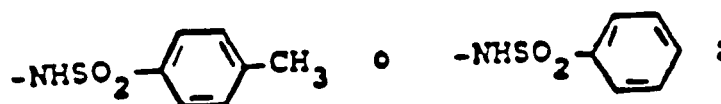
R²² y R²³ son independientemente H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, bencilo o se toman conjuntamente como (CH₂)^u, donde u es 3-6;

R²⁴ es NR²⁷R²⁸, OR²⁸, NHCONH₂, NHCSNH₂,

5

R²⁵ es NR²⁷R²⁸, OR²⁸, NHCONH₂, NHCSNH₂,

10



15

R²⁶ es hidrógeno, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, bencilo o alilo;

R²⁷ y R²⁸ son independientemente hidrógeno, alquilo con 1 a 5 átomos de carbono, o fenilo;

20

R²⁹ y R³⁰ son independientemente alquilo de 1-4 átomos de carbono o, tomados conjuntamente, son -(CH₂)_q-;

R³¹ es H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, -CH₂CH=CH₂ o -CH₂C₆H₄R³²;

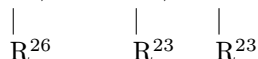
25

R³² es H, NO₂, NH₂, OH o OCH₃;

X es un enlace sencillo carbono-carbono, -CO-, -O-, -S-,

-NH-, -N-, -CON-, -NCO-, -OCH₂-, -CH₂O-,

30

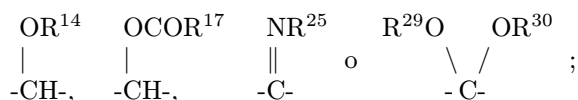


-SCH₂-, -CH₂S-, -NHC(R²⁷) (R²⁸), -NR²³SO₂-,

-SO₂NR²³-, -C(R²⁷) (R²⁸)NH-, -CH=CH-, CF=CF-,

35

-CH=CF-, -CF=CH-, -CH₂CH₂-, CF₂CF₂- A ,



40

Y es O o S;

Z es O, NR¹¹ o S;

45

m es 1 a 5;

n es 1 a 10;

50

p es 0 a 3;

q es 2 a 3;

r es 0 a 2;

55

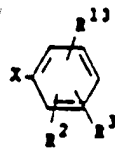
s es 0 a 5;


t es 0 a 1;

60

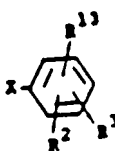
y sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos; con la condiciones de que:

(1) el grupo R¹ no esté en la posición orto;

(2) cuando R¹ sea , X es un enlace sencillo,

y R¹³ es es CO₂H o , en donde R¹³ debe estar en la posición orto o meta; o cuando

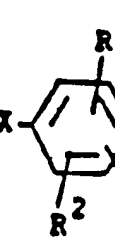
R¹ y X sean como anteriormente y R¹³ sea NHSO₂CF₃ o NHSO₂CH₃, R¹³ debe ser orto;

(3) cuando R¹ sea , y X sea distinta de un enlace sencillo, entonces R¹³ debe ser orto,

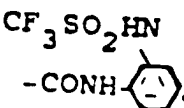
excepto cuando X = NR²³CO y R¹³ es NHSO₂CF₃ o NHSO₂CH₃, entonces R¹³ debe ser orto o meta;

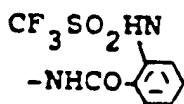
(4) cuando R¹ es 4-CO₂H o una sal del mismo, R⁶ no puede ser S-alquilo;


(5) cuando R¹ es 4-CO₂H o una sal del mismo, el sustituyente en la posición 4 del imidazol no puede ser CH₂OH, CH₂OCOCH₃ o CH₂CO₂H;

(6) cuando R¹ es , X es -OCH₂-, y R¹³ es 2-CO₂H, y R⁷ es H, entonces R⁶ no es

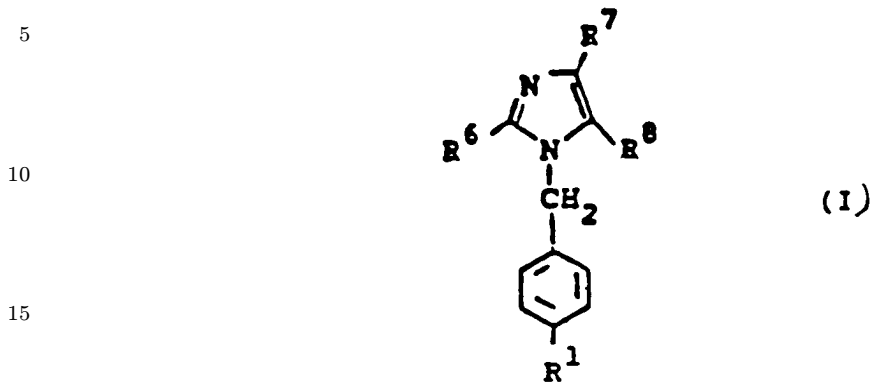
C₂H₅S;

(7) cuando R¹ es , y R⁶ es n-hexilo, entonces R⁷ y R⁸ no son los dos hidrógeno;

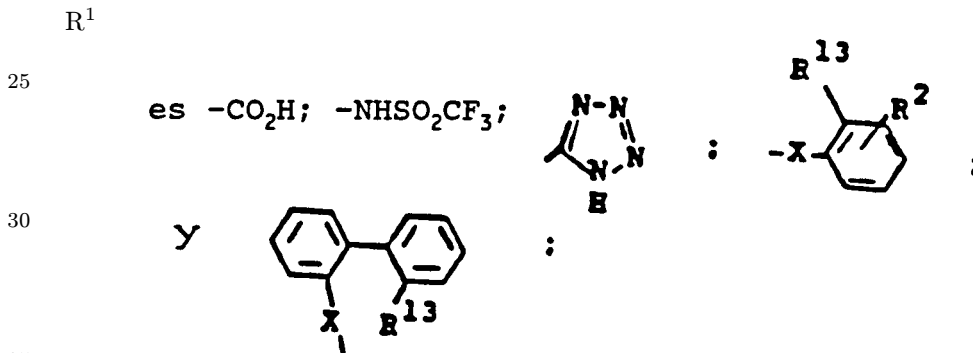
(8) cuando R¹ es , R⁶ no es metoxi-bencilo;

(9) el grupo R⁶ no es  -CH CH₂CH₂CH₃ o CH₂OH.

Preferidos por sus actividad antihipertensora son los nuevos compuestos que tienen la fórmula:

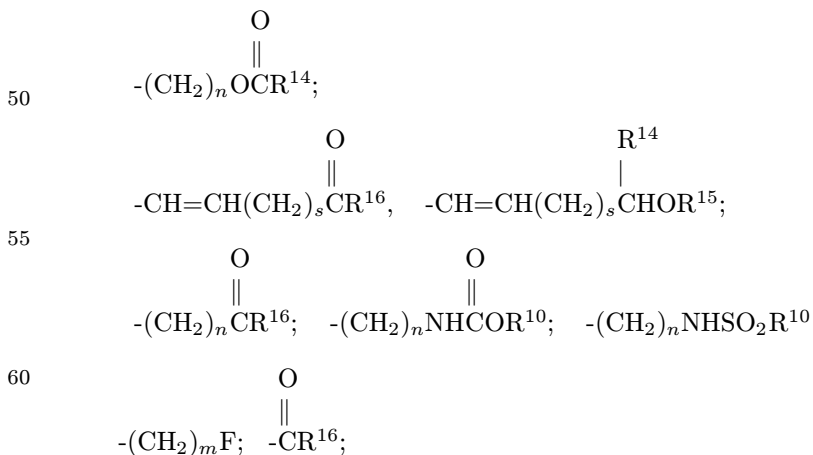


20 en la cual



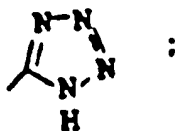
40 R⁶ es alquilo de 3 a 10 átomos de carbono, alqueno de 3 a 10 átomos de carbono, alquino de 3 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, bencilo sustituido en el anillo fenilo con hasta dos grupos seleccionados entre alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y nitro;

45 R⁸ es fenilalquilo en el que la parte alifática es de 2 a 4 átomos de carbono, -(CH₂)_m-imidazol-1-ilo, -(CH₂)_m-1,2,3-triazolil opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre CO₂CH₃ o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, (CH₂)_m-tetrazolilo, -(CH₂)_nOR¹¹;



ES 2 063 734 T3

R¹³ es -CO₂H, -CO₂R⁹, NHSO₂CF₃; y



5

R¹⁶ es H, alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, OR¹⁷, o NR¹⁸R¹⁹;

10 X es un enlace sencillo carbono-carbono, -CO-, -CON-,
 $\begin{array}{c} | \\ R^{23} \end{array}$

15 -CH₂CH₂-, -NCO-, -OCH₂-, -CH₂-, -SCH₂-,
 $\begin{array}{c} | \\ R^{23} \end{array}$

20 -CH₂S-, -NHCH₂-, -CH₂NH- or -CH=CH-;
 y sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos.

Más preferidos son compuestos del alcance preferido en los que:

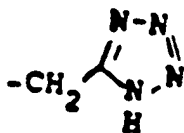
R² es H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono;

25 R⁶ es alquilo, alqueniilo, o alquilo de 3 a 7 átomos de carbono;

R⁷ es H, Cl, Br o CF₃;

30 R⁸ es -(CH₂)_mOR¹¹; -(CH₂)_mO $\begin{array}{c} O \\ || \end{array}$ CR¹⁴; -CH=CH- $\begin{array}{c} R^{14} \\ | \end{array}$ CHOR¹⁵;

35 - $\begin{array}{c} O \\ || \end{array}$ (CH₂)_mCR¹⁶; -CH₂NH $\begin{array}{c} O \\ || \end{array}$ COR¹⁰;

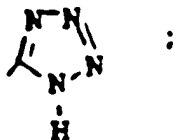
40 -(CH₂)_mNHSO₂R¹⁰;  ; o -COR¹⁶;

45 R¹⁰ es CF₃, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o fenilo;

R¹¹ es H, o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R¹³ es CO₃H; CO₂CH₂OCOC(CH₃)₃; NHSO₂CF₃ y

50



55

R¹⁴ es H, o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

60 R¹⁵ es H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o

R¹⁶ es H, alquilo de 1 a 5 átomos de carbono; OR¹⁷; o



5

m es 1 a 5;

X = enlace sencillo, -O-; -CO-; -NHCO-; o -OCH₂-; y sales farmacéuticamente aceptables.

10 Específicamente preferidos por su actividad antihipetensora son:

- . 2-Butil-4-cloro-1-[(2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il)metil]-5-(hidroximetil)imidazol.
- . 2-Butil-4-cloro-1-[(2'-carboxibifenil-4-il)-metil]-5-(hidroximetil)imidazol.
- 15 . 2-Butil-4-cloro-1-[(2'-carboxibifenil-4-il)-metil]-5-[(metoxicarbonil)aminometil]imidazol.
- . 2-Butil-4-cloro-1-[(2'-carboxibifenil-4-il)-metil]-5-[(propoxicarbonil)aminometil]imidazol.
- . 2-Butil-4-cloro-1-[(2'-carboxibifenil-4-il)-metil]imidazol-5-carboxaldehído.
- 20 . 2-Butil-1-[(2'-carboxibifenil-4-il)metil]imidazol-5-carboxaldehído.
- . 2-(1E-Butenil)-4-cloro-1-[(2'-carboxibifenil-4-il)metil]-5-(hidroximetil)imidazol.
- . 2-(1E-Butenil)-4-cloro-1-[(2'-carboxibifenil-4-il)metil]imidazol-5-carboxaldehído.
- . 2-Propil-4-Cloro-1-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il)metil]-5-(hidroximetil)imidazol.
- 25 . 2-Propil-4-cloro-1-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il)metil]imidazol-5-carboxaldehído.
- . 2-Butil-4-cloro-1-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il)metil]imidazol-5-carboxaldehído.
- . 2-(1E-Butenil)-4-cloro-1-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il)-metil]-5-hidroximetil]imidazol.
- 30 . 2-(1E-Butenil)-4-cloro-1-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il)metil]imidazol-5-carboxaldehído,
y sus sales farmacéuticamente aceptables.

35

Debe apreciarse que a lo largo del texto, cuando se menciona un sustituyente alquilo, se hace referencia a la estructura alquílica normal (es decir, butilo es n-butilo), salvo que se indique otra cosa.

40

También están dentro del alcance de esta invención las composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo farmacéutico adecuado y un compuesto de Fórmula (I), y los procedimientos que utilizan los compuestos de Fórmula (I) para tratar hipertensión y fallo cardíaco congestivo. Los compuestos de esta invención se pueden utilizar también como agentes de diagnóstico para someter a ensayo el sistema de angiotensina de renina.

45

Debe apreciarse que en las fórmulas estructurales anteriores, cuando un radical puede ser un sustituyente en más de un radical anteriormente definido, el primer radical se puede seleccionar independientemente en cada uno de los radicales previamente definidos. Por ejemplo, R¹, R² y R³ pueden ser cada uno de ellos CONHOR¹². No es necesario que R¹² sea el mismo sustituyente en cada uno de R¹, R² y R³, sino que se puede seleccionar independientemente para cada uno de ellos.

Síntesis

50

55

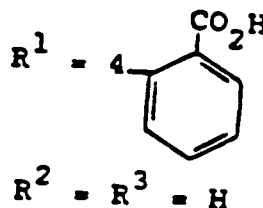
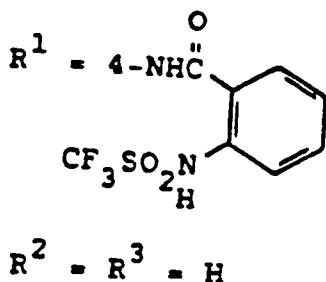
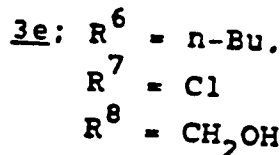
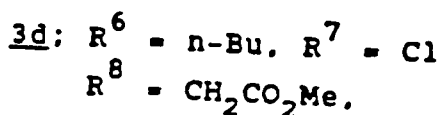
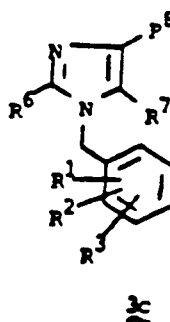
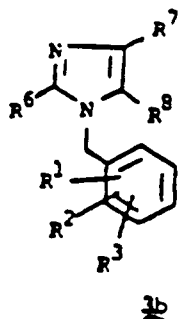
60

Los nuevos compuestos de Fórmula (I) se pueden preparar utilizando las reacciones y técnicas descritas en esta sección. Las reacciones se realizan en un disolvente apropiado para los reactivos y materiales empleados y adecuado para la transformación que se está efectuando. Debe entenderse por lo expertos en la técnica de síntesis orgánica que la funcionalidad presente en el imidazol y otras partes de la molécula deben ser congruentes con las transformaciones químicas propuestas. Frecuentemente, esto necesitará un criterio de apreciación en lo que se refiere a orden de las etapas de síntesis, grupos protectores requeridos, condiciones de la desprotección y activación de una posición bencílica para posibilitar la unión al nitrógeno en el núcleo de imidazol. A lo largo de la siguiente sección, no todos los compuestos de fórmula (I) que caen dentro de una clase dada se pueden preparar necesariamente por todos los procedimientos descritos para esa clase. Los sustituyentes en los materiales de partida pueden ser incompatibles con algunas de las condiciones de reacción necesarias en algunos de los procedimientos descritos. Tales restricciones para los sustituyentes que son compatibles con las condiciones de la reacción resultaran fácilmente evidentes para un experto en la técnica, y entonces se deben utilizar procedimientos alternativos descritos.

Generalmente, los compuestos de fórmula (3) se pueden preparar mediante alquilación directa en el imidazol (1) preparado como se describe en la patente estadounidense 4.355.040 y en las referencias citadas en la misma, con un haluro, tosilato o mesilato de bencilo (2) apropiadamente protegido, en presencia de una base, como se muestra en la trayectoria a). Preferentemente, la sal metálica de imidazoluro se prepara haciendo reaccionar imidazol (1) con un aceptor de protones tal como MH, en donde M es litio, sodio o potasio, en un disolvente tal como dimetilformamida (DMF), o haciéndolo reaccionar con un alcóxido metálico de fórmula MOR en donde R es metilo, etilo, t-butilo o similares en un disolvente alcohólico tal como etanol o t-butanol, o en un disolvente dipolar aprótico tal como dimetilformamida. La sal de imidazol se disuelve en un disolvente aprótico inerte tal como DMF, y se trata con un agente de alquilación apropiado (2). De forma alternativa, el imidazol (1) se puede alquilar con un haluro bencilico (2, en donde X=Br, Cl) en presencia de una base tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio, trietilamina o piridina. La reacción se realiza en un disolvente inerte tal como DMF o DMSO de 20°C a la temperatura de reflujo del disolvente durante 1-10 horas.

Por ejemplo, el producto intermedio de 4-nitrobencilo (3a, en donde $R^1=4\text{-NO}_2$, $R^2=R^3=\text{H}$) se puede obtener mediante alquilación directa en el imidazol (1) con un haluro, tosilato o mesilato de 4-nitrobencilo en presencia de una base.

Si R^7 y R^8 son diferentes, se obtienen mezclas de dos productos regioisómeros de alquilación (3b y 3c) en los que R^7 y R^8 se intercambian. Cuando R^8 es CHO, la alquilación es tal que el grupo bencilo resulta unido preferentemente al nitrógeno adyacente. Estos isómeros poseen distintas propiedades físicas y biológicas y habitualmente se pueden separar y aislar mediante técnicas convencionales de separación tales como cromatografía y/o cristalización.



En todas las series examinadas, el isómero más rápidamente eluido en un par dado tiene una potencia biológica mayor que el isómero menos rápidamente eluido. La estructura absoluta de los compuestos 3d y 3e ha sido confirmada mediante análisis cristalográfico de rayos X para establecer la relación entre estructura, propiedades físicas y actividad biológica. La sulfonamida 3d es el isómero más rápidamente eluido en su serie, el ácido 3e es el isómero menos rápidamente eluido en su serie.

De forma alternativa, cualquier derivado de bencilamina adecuadamente funcionalizado (4) se puede convertir en imina (6) mediante tratamiento con una acilamino-cetona (5) en presencia de un disolvente

inerte tal como benceno, tolueno o similares, y una cantidad catalítica de ácido p -tolueno-sulfónico o tamices moleculares, según N. Engel y W. Steglich, *Liebigs Ann. Chem.*, 1916, (1978), o en presencia de alúmina, según F. Texier-Boulet, *Synthesis*, 679 (1985). La imina resultante (6) se puede ciclar para dar el N-bencil -imidazol (3) con pentacloruro de fósforo (PCl₅), oxiclорuro de fósforo (POCl₃) o trifetilfosfina (PPh₃) en dicloroetano en presencia de una base tal como trietilamina, según N. Engel y W. Steglich, *Liebigs Ann. Chem.*, 1916, (1978).

La acilamino-cetona (5) se puede obtener fácilmente a partir de aminoácidos por medio de la reacción de Dakin-West, H.D. Dakin, R. West, *J. Biol. Chem.*, 78, 95 y 745 (1928), y diversas modificaciones de la misma, W. Steglich, G. Höfle, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 8, 981 (1969); G. Höfle, W. Steglich, H. Vorbrüggen, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 17, 569 (1978); W. Steglich, G. Höfle, *Ber.*, 102, 883 (1969), o por reducción selectiva de cianuros de ácido, a. Pfaltz, S. Anwar, *Tet. Lett.* 2977 (1984), o a partir de α-halo, α-tosil o α-mesil-cetonas por medio de las apropiadas reacciones de sustitución que un experto en la técnica reconocerá fácilmente.

Las bencilaminas funcionalizadas (4) se pueden preparar a partir del correspondiente haluro, tosilato o mesilato de bencilo (2), por medio de desplazamiento con un nitrógeno nucleófilo, un procedimiento bien conocido por un experto en la técnica. Este desplazamiento se puede conseguir utilizando ión azido, amoníaco o anión ftalamido, etc., en un disolvente neutro tal como dimetilformamida, dimetilsulfóxido etc., o bajo condiciones de transferencia de fase. El haluro de bencilo (2) se puede preparar mediante una diversidad de procedimientos de halogenación bencílica bien conocidos por un experto en la técnica, por ejemplo, bromación bencílica de derivados de tolueno con N-bromosuccinimida en un disolvente inerte tal como tetracloruro de carbono en presencia de un iniciador de radicales tal como peróxido de benzoilo a temperaturas hasta las condiciones de reflujo.

Se puede preparar una amplia diversidad de derivados de tolueno a partir de reacciones sencillas de sustitución electrofílica en un anillo aromático. Estas incluyen nitración, sulfonación, fosforilación, alquilación de Friedel-Crafts, acilación de Friedel-Crafts, halogenación y otras reacciones similares conocidas por un experto en la técnica, G. A. Olah, "Friedel-Crafts and Related Reactions," Vol. 1-5, Interscience. Nueva York, (1965).

Otra forma de sintetizar haluros de bencilo funcionalizados es por medio de clorometilación del correspondiente precursor aromático. Por tanto, el anillo de benceno apropiadamente sustituido se puede clorometilar con formaldehído y ácido clorhídrico (HCl), por ejemplo, con o sin un disolvente inerte tal como cloroformo, tetracloruro de carbono, éter de petróleo ligero o ácido acético. Se pueden añadir también un ácido de Lewis tal como cloruro de zinc (ZnCl₂) o un ácido mineral tal como ácido fosfórico como catalizador o agente de condensación. R. C. Fuson, C. H. McKeever, *Org. Reactions*, 1, 63 (1942).

De forma alternativa, se pueden preparar también N -bencilimidazoles (3), como se muestra en la trayectoria b), formando una amidina sustituida con R⁶ (7) a partir de una bencilamina apropiadamente sustituida (4) que a su vez se hace reaccionar con una α-halocetona, α-hidroxicetona (8), α-haloaldehído o α-hidroxialdehído, F. KUnckell, *Ber.*, 34, 637 (1901).

Como se muestra en la trayectoria a), el imidazol (1) se puede alquilar mediante una diversidad de derivados bencílicos. Estos incluyen compuestos con funcionalidades ácidas latentes tales como haluros, mesilatos o tosilatos de o-, m- y p-cianobencilo, como se muestra en la trayectoria c). Los nitrilos de fórmula (9) se pueden hidrolizar para dar ácidos carboxílicos de fórmula (10) mediante tratamiento con un ácido o álcali fuerte. Preferentemente, se puede utilizar tratamiento con una mezcla 1:1 (volumen/volumen) de ácido clorhídrico acuoso concentrado/ácido acético glacial a temperaturas de reflujo durante 2-96 horas o mediante tratamiento con hidróxido de sodio 1 N en un disolvente alcohólico tal como etanol o etilen-glicol durante 2-96 horas a temperaturas de 20°C a reflujo. Si está presente otro grupo nitrilo, será hidrolizado también. La funcionalidad nitrilo se puede hidrolizar también en dos etapas, agitando primero en ácido sulfúrico para formar la amida y seguidamente por hidrólisis con hidróxido de sodio o un ácido mineral para proporcionar el ácido carboxílico (10).

Los nitrilos (9) se pueden convertir en el correspondiente derivado de tetrazol (11) mediante una diversidad de procedimientos utilizando ácido hidrazoico. Por ejemplo, el nitrilo se puede calentar con azida de sodio y cloruro de amonio en DMF a temperaturas entre 30°C y la de reflujo durante 1-10 días, según J. P. Hurwitz y A. J. Tomson, *J. Org. Chem.*, 26, 3392 (1961). Preferentemente, el tetrazol se prepara mediante la cicloadición 1,3-dipolar de azidas de trialkil-estaño o triaril-estaño al nitrilo apropiadamente sustituido, como se describe en detalle mediante el *Esquema 15*.

Los compuestos de partida de imidazol (1) están fácilmente disponibles mediante un cierto número de procedimientos estándar. Por ejemplo, se puede ciclar acilaminocetona (5) con amoníaco o sus equivalente, según D. Davidson et al., *J. Org. Chem.*, **2**, 319 (1937) para dar el correspondiente imidazol como se muestra en el *Esquema 1*. El correspondiente oxazol se puede convertir también en imidazol (1) por la acción de amoníaco a aminas en general, según H. Bredereck et al., *Ber.*, **88**, 1351 (1955); J. W. Cornforth y R. H. Cornforth, *J. Chem. Soc.*, 96, (1947).

En el *Esquema 2* se ilustran varias vías alternativas para los imidazoles (1). Como se muestra en el *Esquema 2* ecuación a), la reacción de los ésteres de imidatos sustituidos de forma apropiada con R⁶ (12) con un α -hidroxi- o α -halo-cetona o aldehído apropiadamente sustituidos (8) en amoníaco conduce a imidazoles de fórmula (1), según P. Dziuron y W. Schunach, *Archiv. Pharmaz.*, 307 y 470 (1974).

Los compuestos de imidazoles de partida (1), en los que R⁷ y R⁸ son los dos hidrógeno, se pueden preparar, como se muestra en la ecuación b), mediante reacción del éster de imidato sustituido de forma apropiada con R⁶ (12) con α -aminoacetaldehído-dimetil-acetal (13) según M. R. Grimmett, *Adv. Heterocyclic Chem.*, **12**, 103 (1970).

Como se muestra en la ecuación c), el imidazol (15; en donde R⁷ = hidrógeno y R⁸ = CH₂OH) se puede preparar mediante tratamiento del éster de imidato (12) con 1,3-dihidroxiacetona (14) en amoníaco mediante el procedimiento descrito en *Archive der Pharmazie*, 307, 470 (1974). La halogenación del imidazol (15) o cualquier imidazol en el que R⁷ o R⁸ sea hidrógeno se realiza preferentemente mediante reacción con uno o dos equivalentes de N-halosuccinimida en un disolvente polar tal como dioxano o 2-metoxietanol a una temperatura de 40-100°C durante 1-10 horas. La reacción del imidazol halogenado (16) con un haluro de bencilo (2) de la manera descrita en el *Esquema 1* proporciona el correspondiente N-bencilimidazol (17); en el que R⁷ es halógeno y R⁸ es CH₂OH). Este procedimiento se describe en la patente estadounidense 4.355.040. De forma alternativa, el imidazol (17) se puede preparar mediante el procedimiento descrito en la patente estadounidense 4.207.324.

Los compuestos de fórmula (17) se pueden preparar también mediante tratamiento del compuesto de imidazol de partida (1), en el que R⁷ y R⁸ son los dos hidrógeno, con el haluro de bencilo apropiado seguido de la funcionalización de R⁷ y R⁸ mediante tratamiento con formaldehído como se describe en la publicación de E.F. Godefroi et al., *Recueil*, 91, 1983 (1972) seguida de halogenación como se describió anteriormente.

Como se muestra en la ecuación d), los imidazoles (1) se pueden preparar también mediante reacción de amidinas sustituidas con R⁶ (18) con un α -hidroxi- o α -halo-cetona o aldehído (8) como se describe por F. Kunckel, *Ber.*, **34**, 637 (1901).

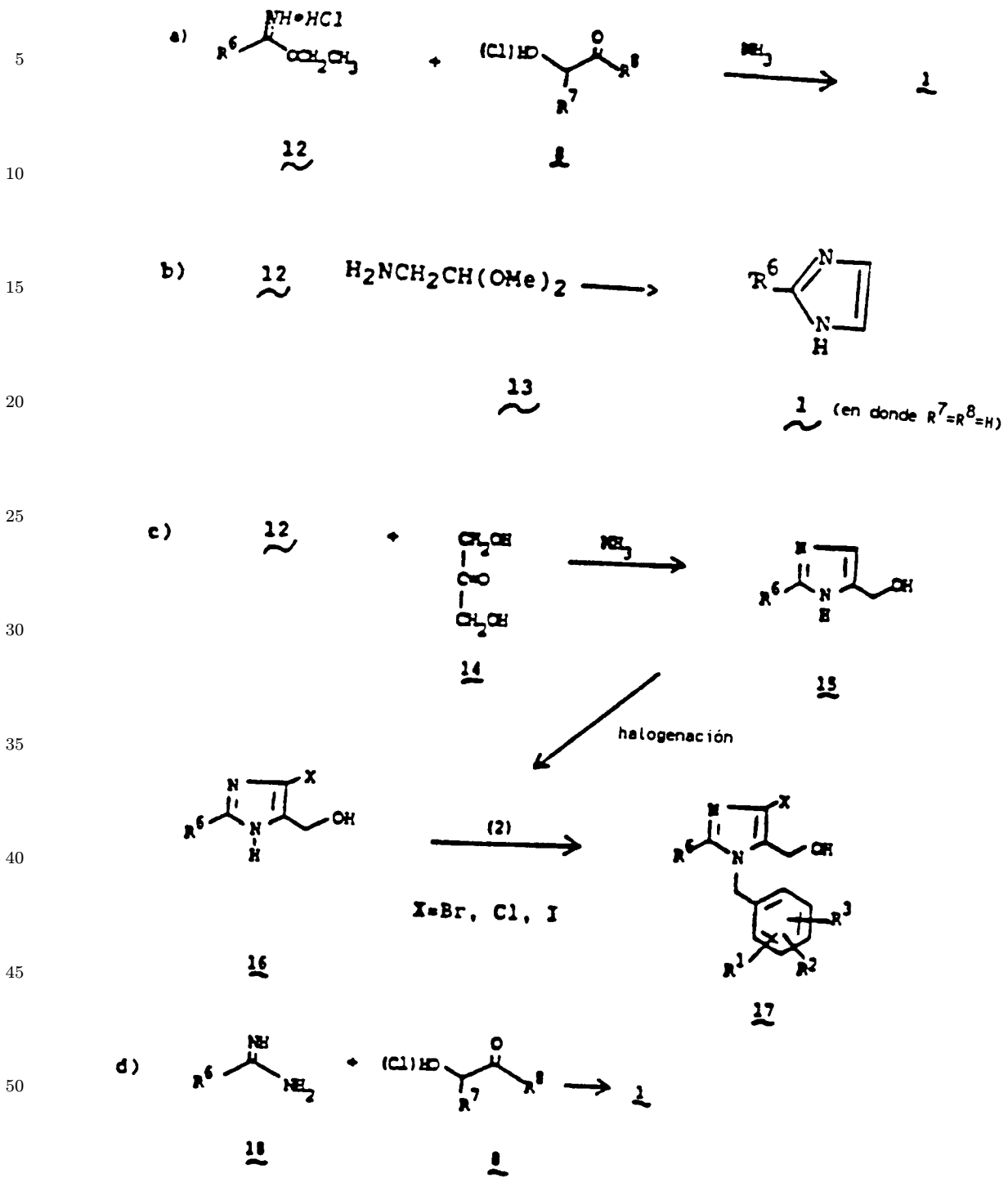
Como se muestra en la ecuación e), la preparación de los nitroimidazoles (1, R⁷ o R⁸ = NO₂) se realiza preferentemente calentando el imidazol de partida apropiado en una mezcla 3:1 de ácido sulfúrico concentrado/ácido nítrico concentrado a 60-100°C durante 1-6 horas. La nitración del imidazol (15) se puede conseguir convirtiendo primero el hidroximetilimidazol en el correspondiente clorometilimidazol (22) empleando cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo. La nitración, como se describió anteriormente, seguida de hidrólisis, proporciona los nitroimidazoles (24).

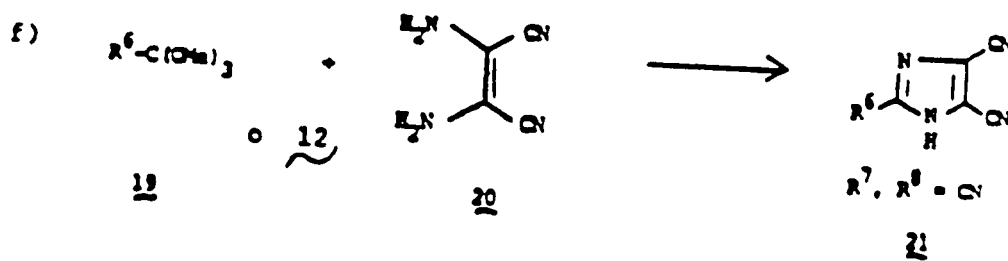
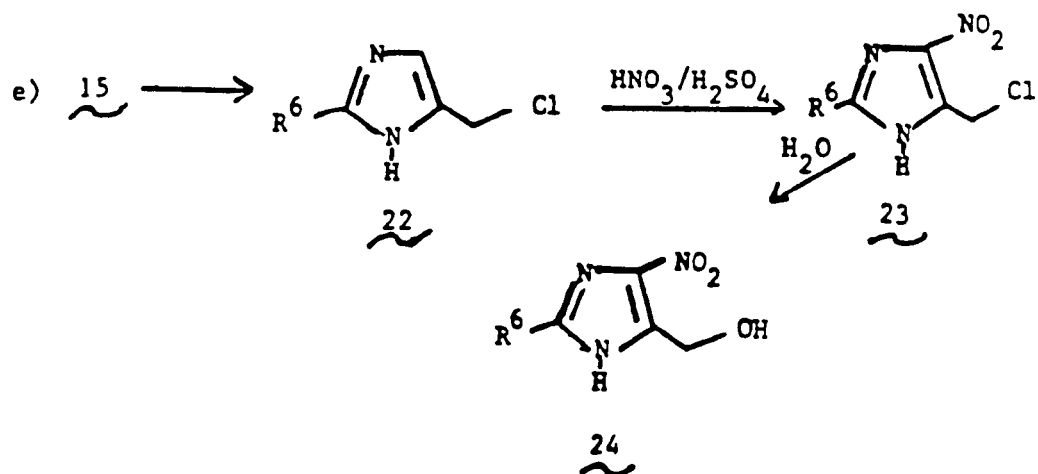
Los imidazoles (21) en los que R⁷ y R⁸ = CN se pueden preparar como se muestra en la ecuación f) mediante reacción de ésteres orto-sustituidos con R⁶, ácidos orto o aldehídos (seguidos de oxidación del aldehído) con diaminomaleonitrilo (20) mediante el procedimiento descrito por R. W. Begland et al., *J. Org. Chem.*, **39**, 2341 (1974). Análogamente, los ésteres de imidato sustituidos con R⁶ (12) reaccionan también con diaminomaleonitrilo para proporcionar 4,5-dicianoimidazoles (21). Los grupos nitrilo se pueden someter a tratamientos adicionales para proporcionar otros grupos funcionales mediante procedimientos bien conocidos por un experto en la técnica.

55

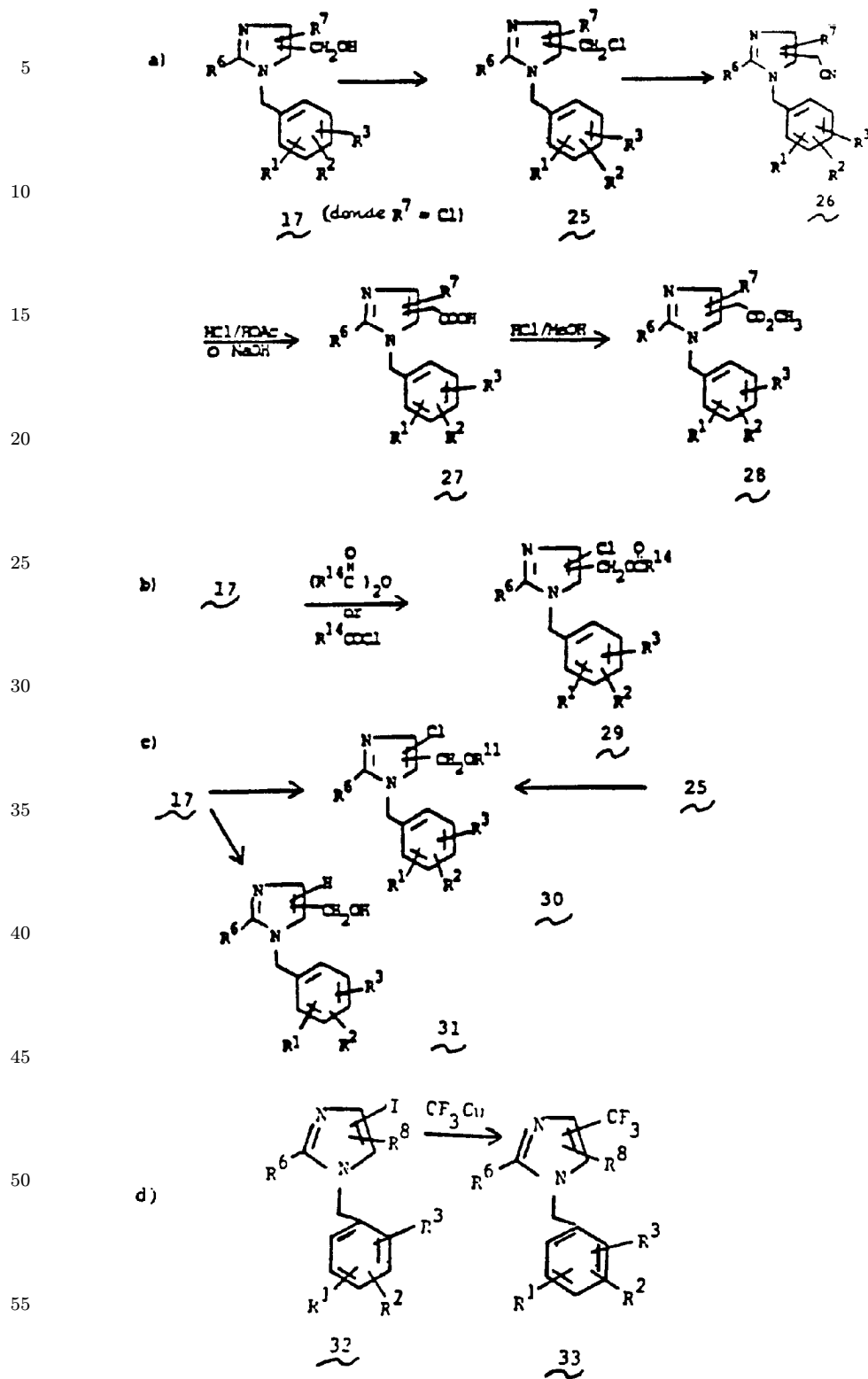
60

Esquema 2





Esquema 3



Como se muestra en el *Esquema 3*, trayectoria a) para bencilimidazoles (17) en los que $R^7 = Cl$ y $R^8 = CH_2OH$, los grupos hidroximetilo se pueden convertir fácilmente en el correspondiente haluro, mesilato o tosilato mediante una diversidad de procedimientos bien conocidos por un experto en la técnica. Preferentemente, el alcohol (17) se convierte en el cloruro (25) con cloruro de tionilo en un disolvente inerte a temperaturas de 20°C a la temperatura de reflujo del disolvente.

El cloruro (25) puede ser desplazado mediante una diversidad de nucleófilos mediante procedimientos de reacciones de desplazamiento nucleofílico bien conocidos por un experto en la técnica. Por ejemplo, se puede utilizar cianuro de sodio en exceso en DMSO para formar derivados de cianometilo (26) a temperaturas de 20°C a 100°C.

El nitrilo (26) se puede hidrolizar para dar un derivado de ácido acético (27) mediante una diversidad de procedimientos. Estos procedimientos incluyen procedimientos descritos anteriormente para la hidrólisis de nitrilos de fórmula (9). Ejemplos de ácidos y bases deseados para esta hidrólisis incluyen ácidos minerales tales como ácido sulfúrico, ácido clorhídrico y mezclas de cualquiera de los anteriores con ácido acético al 30-50% (cuando la solubilidad sea un problema), e hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de sodio o hidróxido de potasio. La reacción de hidrólisis tiene lugar bajo calentamiento a temperaturas en el intervalo de 50-160°C durante 2-48 horas. El ácido carboxílico (27) puede ser esterificado mediante una diversidad de procedimientos sin afectar a otras partes de la molécula. Preferentemente, (27) se lleva a reflujo en una solución de ácido clorhídrico/metanol durante 2-48 horas para dar el éster (28).

El éster (28) se puede hidrolizar para dar el ácido carboxílico (27), por ejemplo, después de haber sometido a tratamiento R^1 , R^2 y R^3 . Se pueden utilizar diversos procedimientos ácidos o básicos. Por ejemplo, el compuesto (28) se agita con hidróxido de potasio 0,5 N en metanol o, si es soluble en bases, se agita en hidróxido de sodio 1,0 N durante 1-48 horas a 20°C a temperatura de reflujo.

El derivado de hidroximetilo (17) se puede acilar para proporcionar (29) mediante una diversidad de procedimientos. Como se muestra en la trayectoria b), la acilación se puede conseguir con 1-3 equivalentes de un haluro de acilo o un anhídrido en un disolvente tal como dietil-éter, tetrahidrofurano, cloruro de metileno o similares en presencia de una base tal como piridina o trietilamina. De forma alternativa, (17) se puede acilar mediante reacción con un ácido carboxílico y dicitohexilcarbodiimida (DCC) en presencia de una cantidad catalítica de 4-(N,N-dimetilamino)piridina (DMAP) por medio del procedimiento descrito por A. Hassner, *Tet. Lett.*, 46, 4475 (1978). El tratamiento de (17) con una solución de anhídrido de ácido carboxílico en piridina, opcionalmente con una cantidad catalítica de DMAP, a temperatura de 20-100°C durante 2-48 horas, es el procedimiento preferido.

El éter (30) se puede preparar a partir del alcohol (17), como se muestra en la trayectoria c), mediante procedimiento tales como tratamiento de (17) en un disolvente, tal como dimetilformamida o dimetil-sulfóxido, con t-butóxido de potasio, hidruro de sodio o similares, seguido de tratamiento con $R^{11}L$ a 25°C durante 1-20 horas, donde L es un halógeno, tosilato o mesilato.

De forma alternativa, el tratamiento de (17) con 1-5 equivalentes de cloruro de tionilo en cloroformo durante 2-6 horas a 25°C seguido de tratamiento del producto intermedio (25) con 1-3 equivalentes de MOR^{11} , en donde M es sodio o potasio, durante 2-10 horas a 25°C ya sea en $R^{11}OH$ como disolvente o en un disolvente polar tal como dimetilformamida o similar, producirá también el éter (30).

El éter (30) se puede preparar también, por ejemplo, calentando (17) durante 3-15 horas a 60-160°C en $R^{11}OH$ que contenga un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico.

El compuesto (17) se puede deshalogenar para dar el compuesto (31) preferentemente mediante hidrogenólisis catalítica (sobre un catalizador apropiado tal como paladio al 10% sobre carbono) en metanol a 25°C durante 1-6 horas o mediante tratamiento con zinc metálico en ácido acético.

Como se muestra en el *Esquema 3*, los trifluorometilimidazoles (33) se pueden preparar a partir de los correspondiente yodoimidazoles (32) mediante tratamiento con trifluorometil-cobre, *J. Am. Chem. Soc.*, 108, 832 (1986).

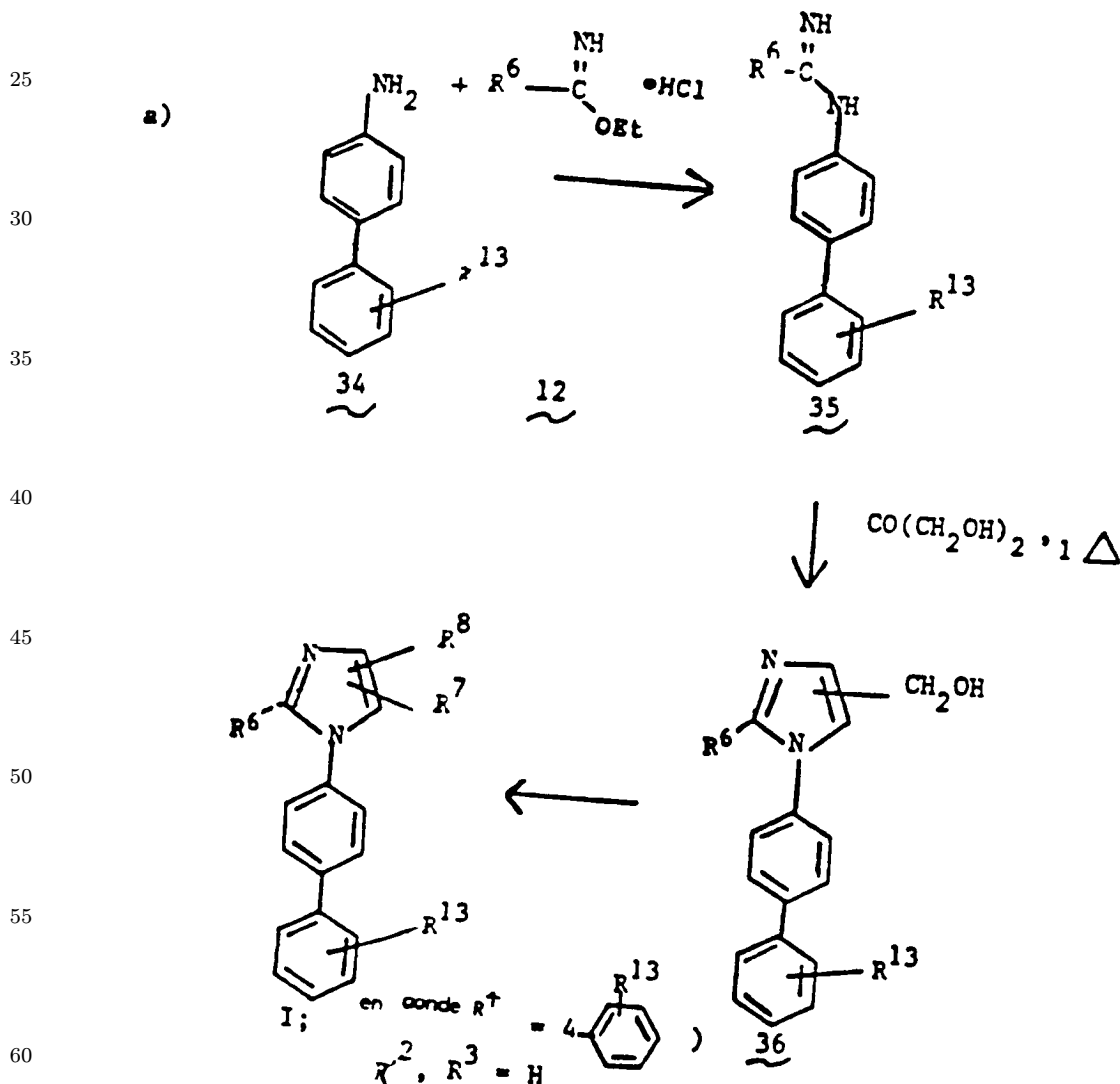
Los N-arilimidazoles de fórmula I (compuestos en los que $r=0$) se pueden preparar mediante los procedimientos que siguen, debiendo entenderse por el experto en la técnica que pueden ser necesarias ciertas manipulaciones, etapas de protección y desprotección y otros procedimientos anteriormente descritos para producir compuestos con las combinaciones deseadas de R^6 , R^7 , R^8 y R^{13} .

Como se muestra en el *Esquema 4*, ecuación a), la reacción del derivado de anilina (34) con éster de imidato (12) para formar la amidina sustituida (35) proporciona un material que se puede ciclar con dihidroxiacetona para formar la estructura (36). El tratamiento posterior para dar (I) proporciona los compuestos de N-arilimidazol de la invención.

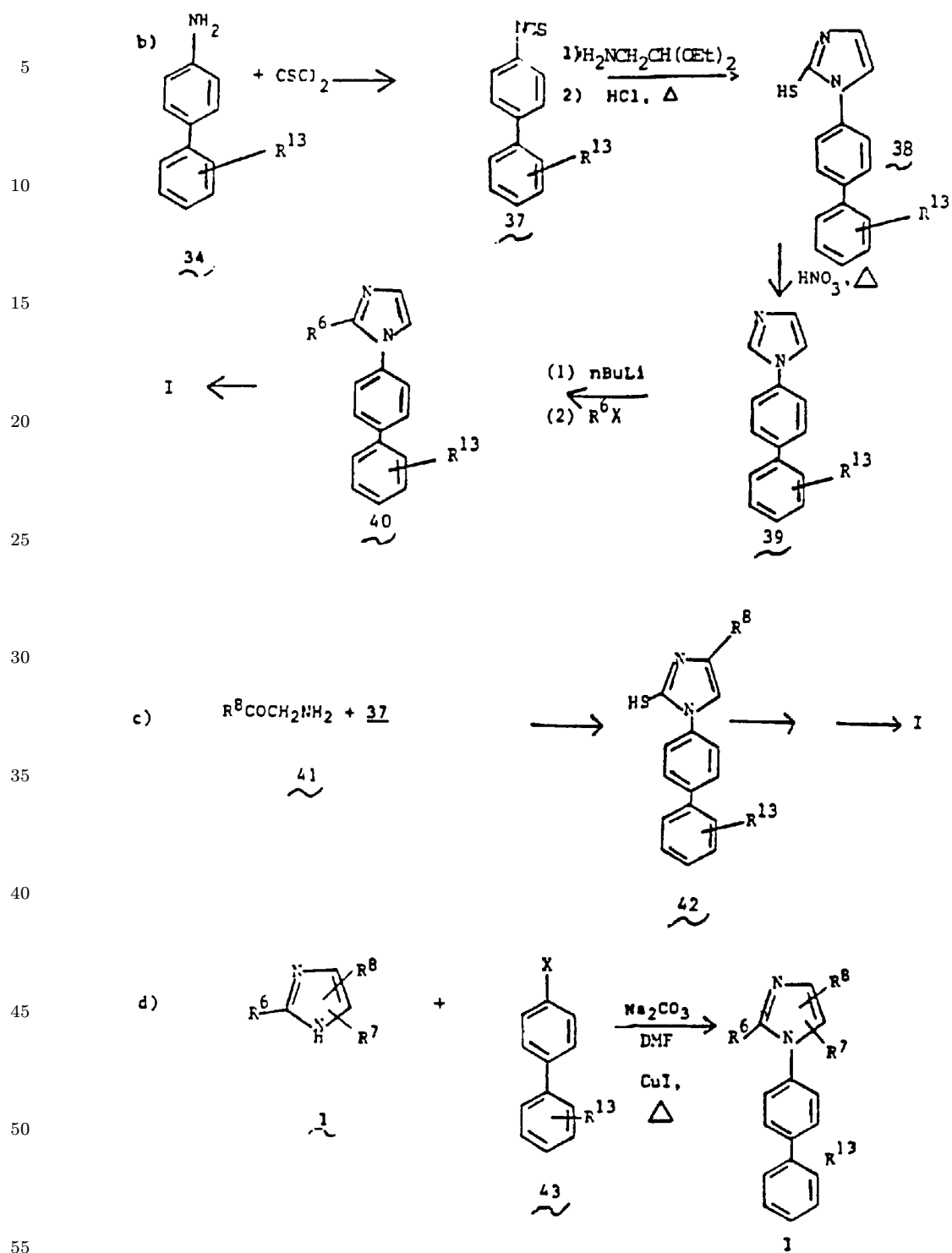
De forma alternativa, como se muestra mediante la ecuación b), se puede utilizar el procedimiento de Marckwald, descrito por Marckwald et al, *Ber.*, 22, 568, 1353 (1889); *Ber.*, 25, 2354 (1892), para formar un 2-mercaptoimidazol (38) a partir del derivado de anilina (34) por medio del isotiocianato (37). La desulfuración de (38) con ácido nítrico diluido seguida de formación de un anión en la posición 2 del imidazol (39) y reacción con R⁶X, en donde X es Cl, Br, I, permite la formación de (49), que se puede someter a tratamiento posteriormente para proporcionar I.

Se puede emplear también una variante del procedimiento de Marckwald, como se muestra en la ecuación c), utilizando una α-aminocetona (41) y el isotiocianato (37); véase Norris y MacKee, *J. Amer. Chem. Soc.*, 77, 1056 (1955). El producto intermedio (42) se puede convertir en (1) mediante secuencias conocidas. Se puede utilizar también el procedimiento general de Carboni et al, *J. Amer. Chem. Soc.*, 89, 2626 (1967) (1967) (ilustrado mediante la ecuación d)) para preparar imidazoles N-aril-sustituídos a partir de los compuestos haloaromáticos apropiados (43; X=F, Cl, Br) y los imidazoles (1):

Esquema 4

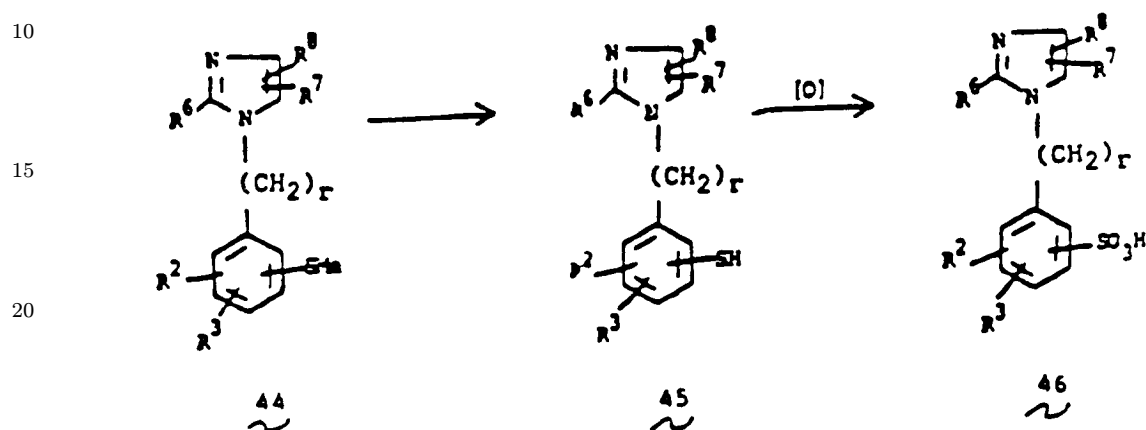


Esquema 4 (continuación)



En diversas vías de síntesis, R^1 , R^2 y R^3 no permanecen necesariamente iguales desde el compuesto de partida a los productos finales, sino que a menudo son manipuladas por medio de reacciones conocidas en las etapas intermedias, como se muestra en los *Esquemas 5-22*. Todas las transformaciones mostradas en los *Esquemas 5-10* y 12 se puede llevar a cabo también en el anillo aromático terminal (es decir, el anillo bifenilo).

Esquema 5



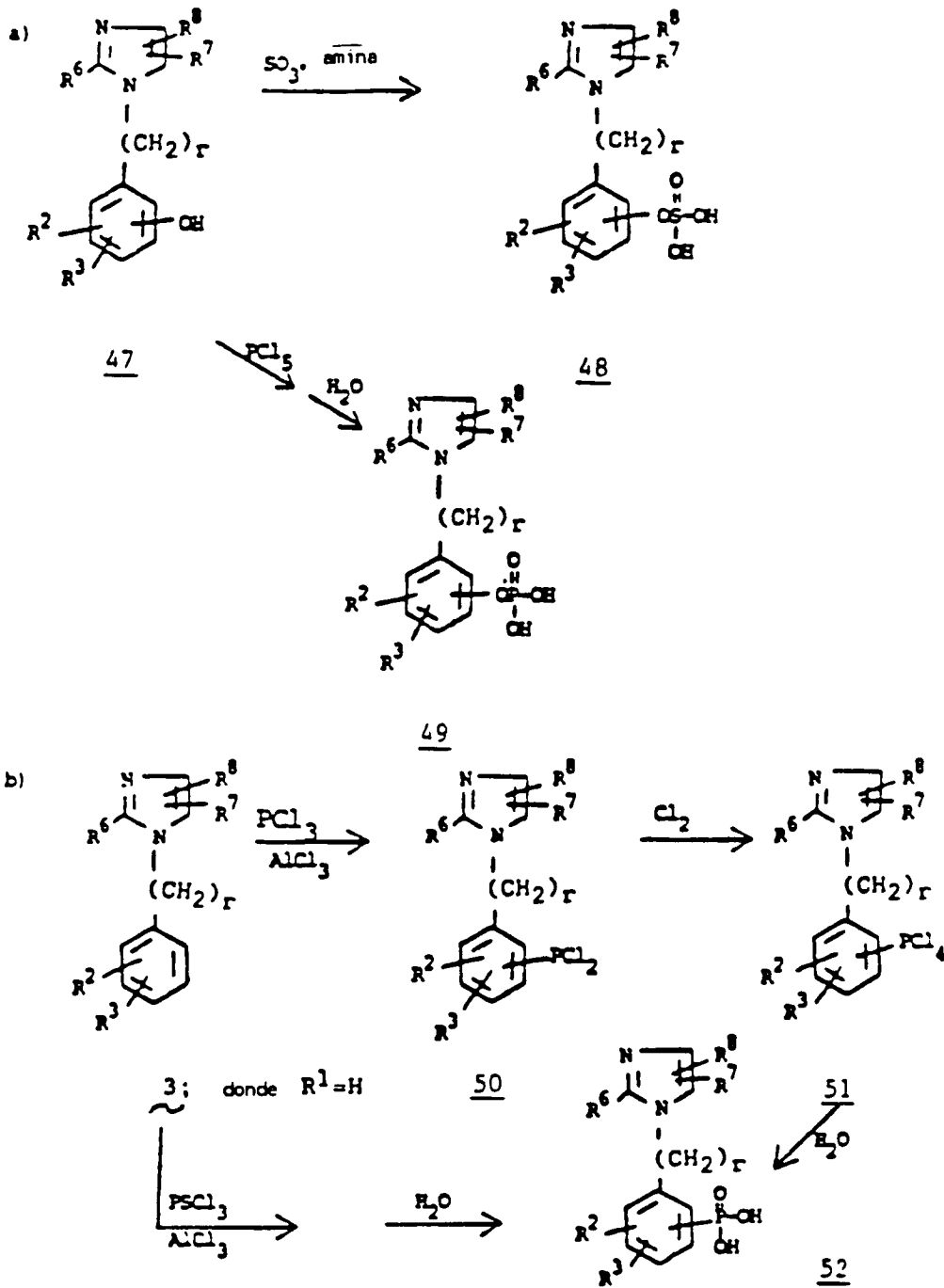
Como se muestra en el Esquema 5, los compuestos en los que R^1 es un grupo de ácido sulfónico se pueden preparar mediante oxidación del correspondiente tiol (45). Por tanto, un derivado N-bencilimidazol que lleva un grupo tiol se puede convertir en un ácido sulfónico (46) mediante la acción de peróxido de hidrógeno, peroxiácidos tales como ácido metacloroperoxibenzoico, permanganato de potasio o mediante una diversidad de otros agentes oxidantes, según E. E. Reid, *Organic Chemistry of Bivalent Sulfur*, 1, Chemical Publishing Co., Nueva York, 120-121 (1958).

Los grupos hidroxilo o tiol aromáticos se obtienen a partir de la desprotección de los correspondientes alquil-éter o tioéteres. Así, por ejemplo, un metil-éter o un derivado de metil-tioéter (44) de un N-bencilimidazol que contenga uno o más anillos aromáticos se puede convertir en el fenol libre o tiofenol (45) mediante la acción de tribromuro de boro metil sulfuro; P. G. Willard y C. F. Fryhle, *Tet. Lett.*, 21, 3731 (1980); yoduro de trimetilsililo, M. E. Jung y M. A. Lyster, *J. Org. Chem.*, 42, 3761 (1977); KSEt y sus derivados, G. I. Feutrill, R. N. Mirrington, *Tet. Lett.*, 1327, (1970), y una diversidad de otros reactivos.

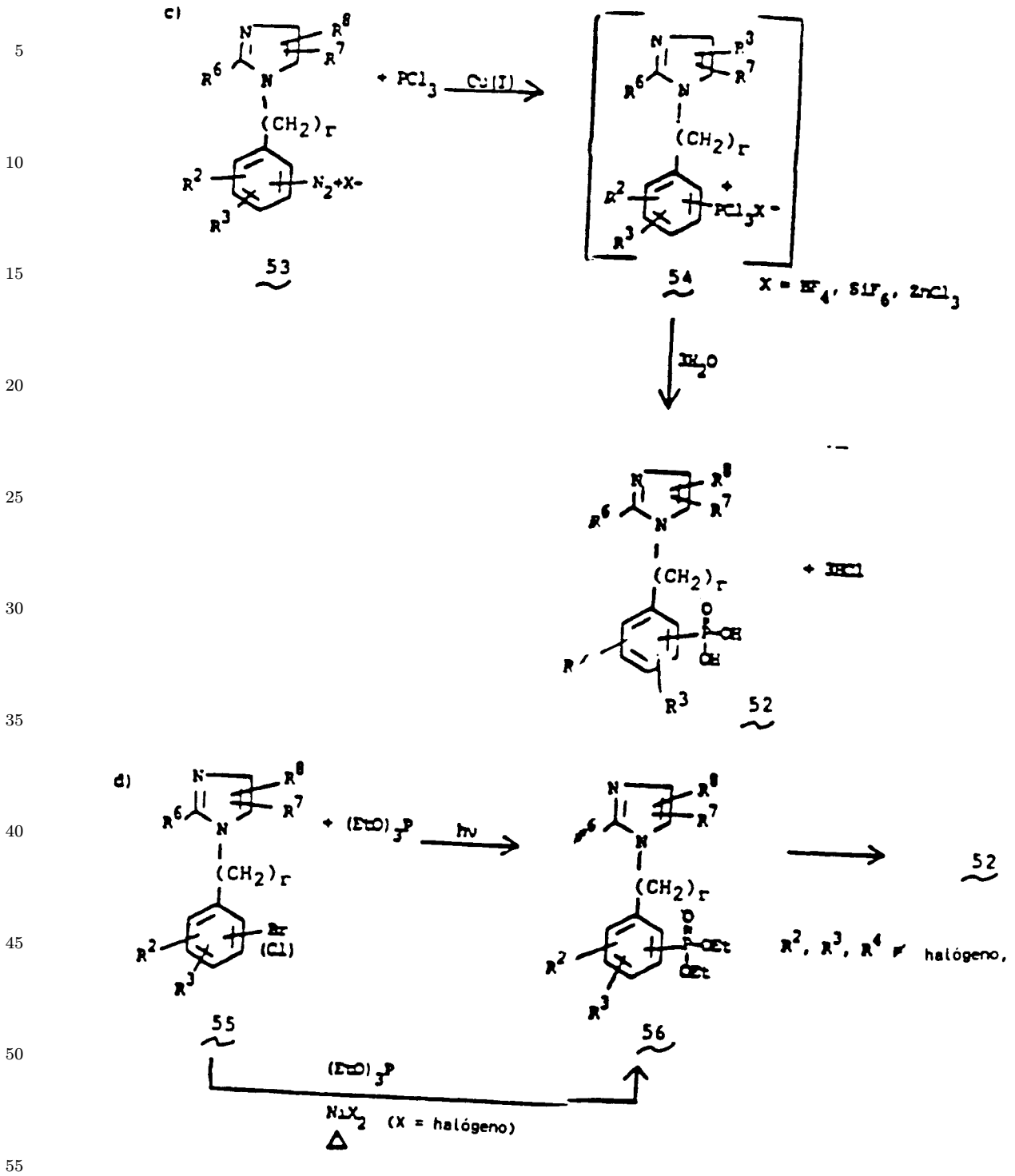
De forma alternativa, los N-bencilimidazoles se pueden sulfonar mediante agitación con H_2SO_4 a una diversidad de diferentes concentraciones o con otros agentes de sulfonación tales como ácido clorosulfónico o trióxido de azufre con o sin agentes complejantes tales como dioxano o piridina a temperaturas de 0 a $200^\circ C$ con o sin disolvente, según K. LeRoi en *Friedel-Crafts and Related Reactions*, III parte 2, G.A. Olah, ed., Interscience Publ., 1355 (1964).

La síntesis de los compuestos en los que R^1 es un sulfato, fosfato o ácido fosfónico se expone en el *Esquema 6*:

Esquema 6



Esquema 6 (continuación)



Los N-bencilimidazoles que contienen un grupo hidroxilo (47) se pueden convertir fácilmente en el correspondiente sulfato (48) o fosfato (49). Como se muestra en la ecuación a), la reacción del fenol con un complejo de trióxido de azufre-amina proporcionará el sulfato correspondiente (48), E. E. Gilbert, *Sulfonation and Related Reactions*, Interscience, Nueva York, capítulo 6 (1965). La reacción del fenol (47) con pentacloruro de fósforo seguida de hidrólisis proporcionará el fosfato correspondiente (49), G. M. Kosolapoff *Organophosphorus Compounds*, John Wiley, Nueva York, 235 (1950).

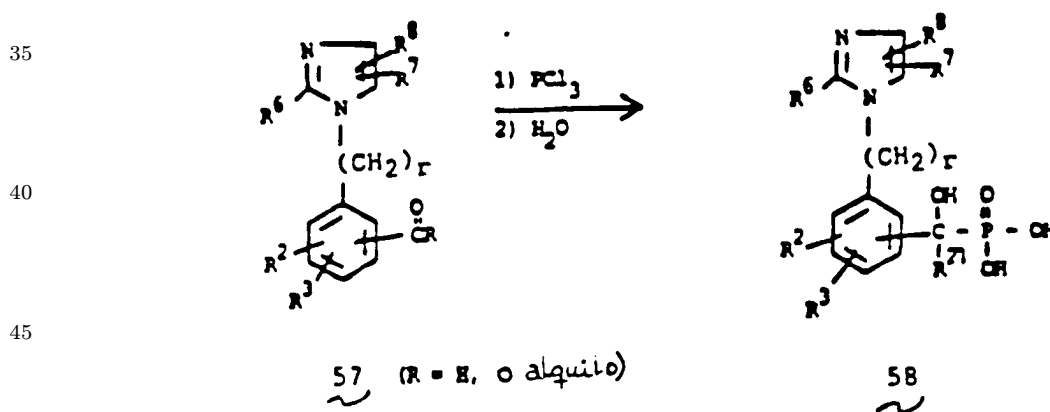
Como se muestra en la ecuación b), los N-bencilimidazoles se pueden convertir en los correspondientes ácidos fosfónicos mediante reacción con tricloruro de fósforo (PCl₃) y cloruro de aluminio (AlCl₃) en un disolvente inerte durante 0,5-96 horas desde temperaturas de 25°C hasta temperaturas de reflujo del disolvente. Un tratamiento adecuado seguido de reacción con cloro (Cl₂) y posterior hidrólisis del tetracloruro (51) proporciona el derivado de ácido fosfónico (52); G. M. Kosolapoff en *Org. Reactions*, 6, R. Adams, editor, John Wiley and Sons, Nueva York, 297 (1951). Otra vía más directa incluye la reacción de N-bencilimidazol con PSCl₃ y AlCl₃ seguida de hidrólisis; R. S. Edmunson en *Comprehensive Organic Chemistry*, Vol. 2, D. Barton and W. D. Ollis editors, Pergamon Press, Nueva York, 1285 (1979).

De forma alternativa, la ecuación c) ilustra que los ácidos aril-fosfónicos (52) se pueden formar a partir de la reacción de la correspondiente sal de diazonio (53) con PCl₃ en presencia de Cu(I) seguida de hidrólisis con agua (ibid. p. 1286).

Como se muestra en la ecuación d), los haluros de arilo (55) se pueden fosforilar en presencia de ésteres de fosfito para proporcionar ésteres de fosfonato (56); R. Kluger J. L. W. Chan *J. Am. Chem. Soc.*, 95, 2362 (1973). Estos mismos haluros de arilo reaccionan también con ésteres de fosfito en presencia de sales de níquel o paladio para proporcionar ésteres de fosfonato; P. Tavs, *Chem Ber.*, 103, 2428 (1970), que se pueden convertir posteriormente en ácidos fosfónicos (52) mediante procedimientos conocidos por un experto en la técnica.

Los N-bencilimidazoles que contienen un aldehído o cetona (57) se pueden hacer reaccionar con un trihaluro de fósforo y seguidamente realizar una hidrólisis para proporcionar derivados de ácido α-hidroxifosfónico, G. M. Kosolapoff, *op. cit.*, 304, como se muestra en el *Esquema 7*.

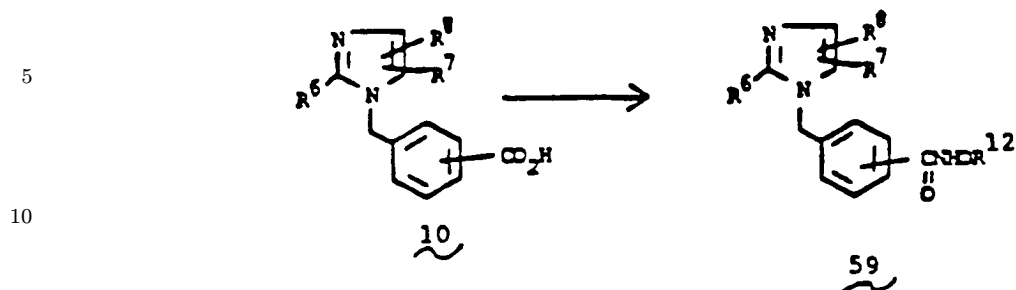
Esquema 7



Los compuestos en los que R¹ es -CONHOR¹² se pueden preparar como se muestra en el *Esquema 8*, mediante el tratamiento de un ácido carboxílico (10) con 1-4 equivalentes de cloruro de tionilo durante 1-10 horas. Esta reacción se puede efectuar sin disolvente o en un disolvente no reactivo tal como benceno o cloroformo a temperaturas de 25-65°C. El cloruro ácido intermedio se trata seguidamente con 2-10 equivalentes del derivado de amina apropiado, H₂N-OR¹², durante 2-18 horas a temperaturas de 25-80°C en un disolvente aprótico polar tal como tetrahidrofurano o dimetilsulfóxido para proporcionar el ácido hidroxámico (59).

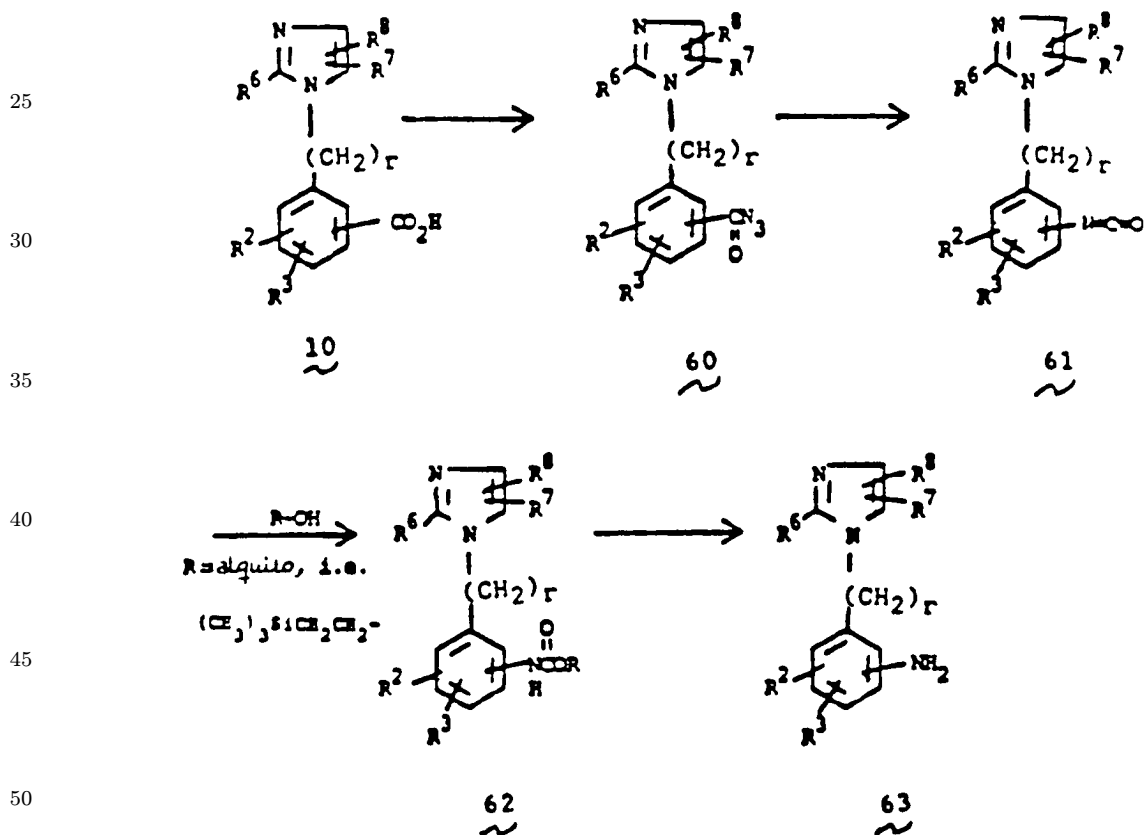
60

Esquema 8



15 De forma alternativa, el ácido carboxílico (10) se puede convertir en el ácido hidroxámico (59) según el procedimiento descrito en *J. Med. Cham.*, 28, 1158 (1985) empleando diciclohexilcarbodiimida, 1-hidroxibenzotriazol y H₂NOR¹² o según el procedimiento descrito en *Synthesis*, 929 (1985) empleando el reactivo de Vilsmeier y H₂NOR¹².

20 Esquema 9



55 Los productos intermedios de anilina (63) se describen en la patentes estadounidense n° 4.355.040 y se pueden obtener a partir del correspondientes precursor del compuesto nitro mediante reducción. Se puede utilizar una diversidad de procedimientos de reducción tales como hidrógeno/ácido acético; D. C. Owsley, J. J. Bloomfield, *Synthesis*, 118 (1977), cloruro estannoso; F. D. Bellamy, *Tet. Lett.*, 839 (1984) o hidrogenación cuidadosa sobre un catalizador metálico tal como paladio.

60 Como se muestra en el *Esquema 9*, los intermedios de anilina de los N-bencilimidazoles se pueden preparar también a partir del correspondiente ácido carboxílico (10) o cloruro ácido mediante una transposición de Curtius de una azida de acilo intermedia (60). Procedimientos más modernos incluyen utilizar

azida de difenil-fosforilo como fuente de azida; T. Shioiri, K. Ninomiya, S. Yamada, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 6203 (1972), y atrapar el isocianato intermedio (61) producido mediante la transposición de Curtius con 2-trimetilsililetanol y escindir el carbamato resultante (62) con fluoruro para liberar la amina (63); T. L. Capson y C. D. Poulter, *Tet. lett.*, **25**, 3515 (1984). Se pueden emplear también procedimientos clásicos bien conocidos por un experto en la técnica.

Los compuestos en los que R^1 es $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ se pueden preparar como se muestra en el Esquema 10:

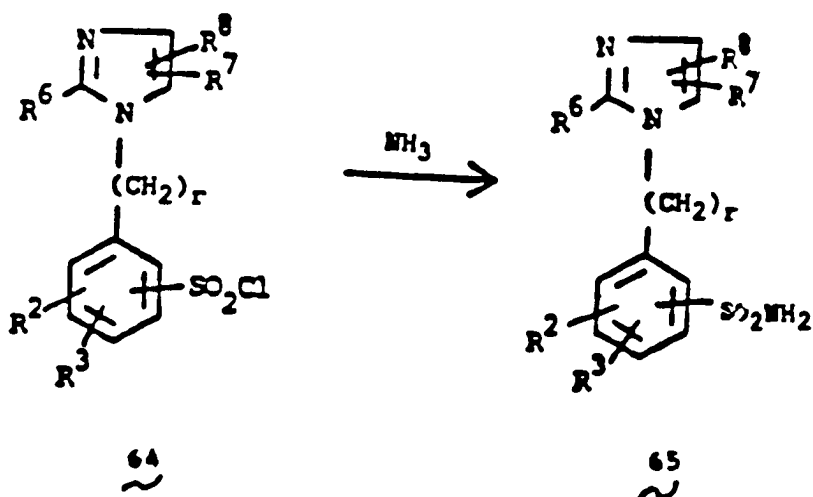
Esquema 10

10

15

20

25



30

35

Los compuestos de sulfonamida (65) se pueden preparar haciendo reaccionar un cloruro de arilsulfonilo (64) con amoníaco, o su equivalente. Las arilsulfonamidas sin sustituir se preparan mediante reacción con amoníaco en solución acuosa o en un disolvente orgánico inerte; F. H. Bergheim y W. Braker, *J. Ar. Chem. Soc.*, **66**, 1459 (1944), o con carbonato de amonio en polvo seco; E. H. Huntress y J. S. Autenrieth, *J. Am. Chem. Soc.*, **63**, 3446 (1941); E. H. Huntress y F. H. Carten, *J. Am. Chem. Soc.*, **62**, 511 (1940).

40

El precursor de cloruro de sulfonilo se puede preparar mediante clorosulfonación con ácido clorosulfónico sobre el anillo aromático directamente; E. H. Huntress y F. H. Carten, *ibid.*; E. E. Gilbert, *op. cit.*, 84, o haciendo reaccionar la correspondiente sal de cloruro de diazonio aromático (53) con dióxido de azufre en presencia de un catalizador de cobre, H. Meerwein et al., *J. Prakt. Chem.*, [ii], **152**, 251 (1939), o haciendo reaccionar el ácido sulfónico aromático (46) con PCl_5 o POCl_3 ; C. M. Suter, *The Organic Chemistry of Sulfur*, John Wiley, 459 (1948).

45

50

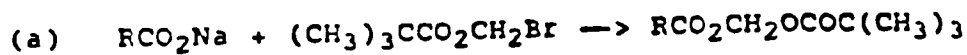
55

Los compuestos de ésteres unidos de fórmula (I) en los que R^1 es $-\text{CO}_2\text{CH}(\text{R}^{24})\text{O} \begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{C} \end{array} \text{R}^{21}$ se pueden preparar mediante procedimientos bien conocidos en química de penicilinas y cefalosporinas. La finalidad es proporcionar materiales que sean más lipófilos y que serán útiles por vía oral por un tránsito rápido desde el intestino a la corriente sanguínea, y que seguidamente se escindirán a velocidad suficientemente rápida para proporcionar concentraciones terapéuticamente útiles de la forma activa de ácido carboxílico. Los siguientes artículos y referencias de revistas citados en el presente documento desarrollan este concepto y la química relacionada con la preparación de tales compuestos; V. J. Stella et al., *Drugs*, **29**, 455-473 (1985); H. Ferres, *Drugs of Today*, **19**, 499-538 (1983); A. A. Sirkula, *Ann. Repts. Med. Chem.*, **10**, 306-315 (1975).

Procedimientos experimentales que se pueden aplicar a la preparación de ésteres unidos químicamente estables se ilustran mediante las ecuaciones a-e del Esquema 11.

60

Esquema 11

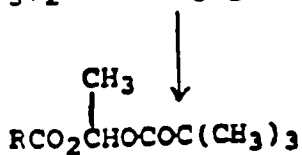


10

65

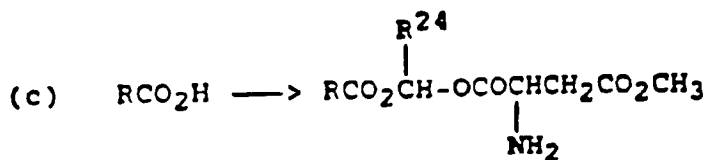
G. Francheschi et al.. J. Antibiotics, 36, (7).

938-941 (1983).



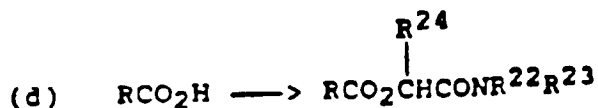
67

J. Budavin, patente estadounidense 4.440.942



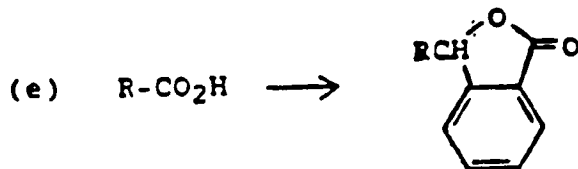
68

B. Daehne et al.. patente británica 1.290.787



69

Ferres, Chem. Ind., 435-440 (1980)

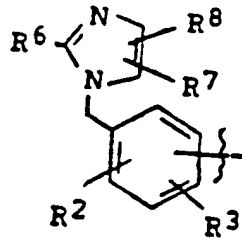


70

Clayton et al., *Antimicrob. Agentes Chemotherapy*, 5, (6), 670-671 (1974).

En las ecuaciones a-e: R =

5



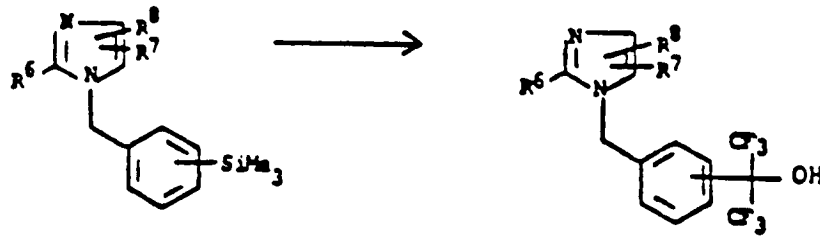
10

Los compuestos de Fórmula I en los que R¹ es -C(CF₃)₂OH se pueden preparar como se muestra en el Esquema 12.

15

Esquema 12

20



25

30

71

72

35

Los compuestos de hexafluoroisopropanol (72) se pueden preparar mediante tratamiento de arilsilano (71) con 1-5 equivalentes de hexafluoroacetona en un disolvente tal como cloruro de metileno a temperaturas en el intervalo de aproximadamente -50°C a 25°C durante un período de 2-10 horas. El arilsilano necesario (71) se puede preparar utilizando procedimientos conocidos por un experto en la técnica tal como los procedimientos descritos en el capítulo 10 de la obra de Butterworth "Silicon in Organic Chemistry".

40

45

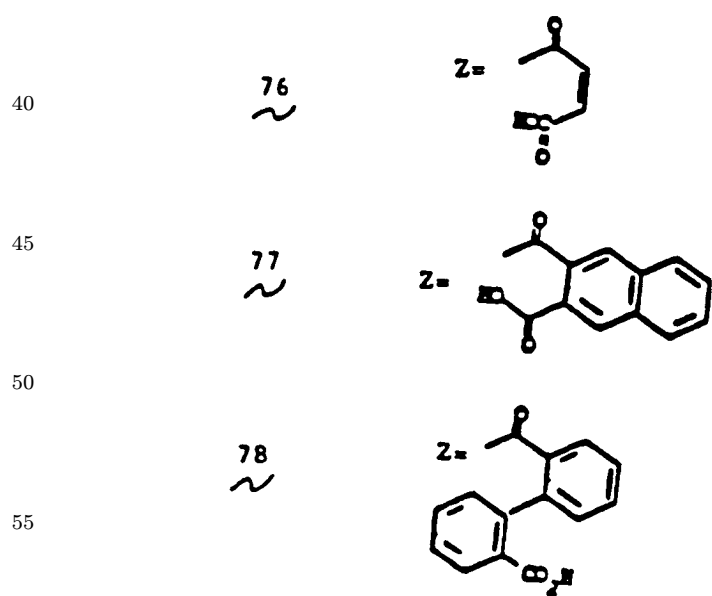
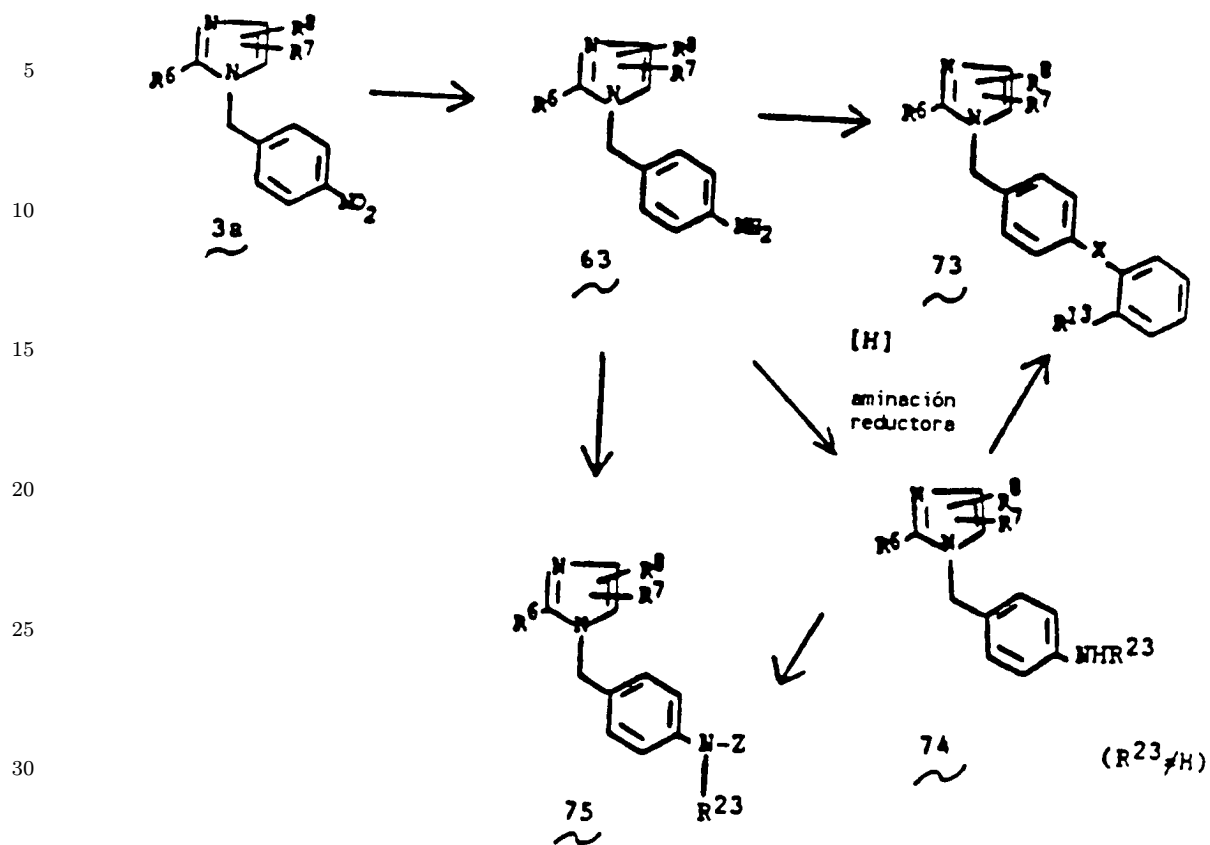
(Ver Esquema en la página siguiente)

50

55

60

Esquema 13



Como se muestra en el *Esquema 13*, el compuesto (73) en el que $X = -NHCO$ y $R^{13} = -COOH$ se puede preparar fácilmente, por ejemplo, haciendo reaccionar el precursor de anilina (63) con un derivado de anhídrido ftálico en un disolvente apropiado tal como benceno, cloroformo, acetato de etilo, etc. A menudo, el producto de ácido carboxílico precipitará de la solución quedando atrás los reactivos; M.L. Sherrill, F. L. Schaeffer, E. P. Shoyer, *J. Am. Chem. Soc.*, **50**, 474 (1928).

Cuando $R^{13} = NHSO_2CH_3$, $NHSO_2CF_3$ o tetrazolilo (o una diversidad de otros equivalentes de ácidos carboxílicos), el compuesto (73) se puede obtener haciendo reaccionar anilina (63) con el cloruro ácido necesario ya sea mediante un procedimiento de Schotten-Baumann, o simplemente agitando en un disolvente tal como cloruro de metileno en presencia de una base tal como bicarbonato de sodio, piridina o trietilamina.

Análogamente, la anilina (63) se puede acoplar con un ácido carboxílico apropiado por medio de una diversidad de reacciones formadoras de enlaces de amida o péptidos tales como acoplamiento de DCC, acoplamiento de azida, síntesis de anhídridos mixtos o cualquier otro procedimiento de acoplamiento bien conocidos por un experto en la técnica.

Los derivados de anilina (63) experimentarán aminación reductora con aldehídos y cetonas para formar aminas secundarias (74). Por tanto, la anilina se agita primero con el compuesto de carbonilo en presencia de un catalizador de deshidratación tal como tamices moleculares o ácido p-toluenosulfónico. Posteriormente, la imina resultante se reduce a la amina con un agente reductor de borohidruro tal como cianoborohidruro de sodio o borohidruro de sodio. Se pueden emplear también reactivos estándar de hidrogenación catalítica tales como hidrógeno y paladio/carbono.

De forma alternativa, la anilina (63) se puede monoalquilar mediante reacción con formiato de etilo seguida de reducción con, por ejemplo, hidruro de litio-aluminio para producir el derivado de N-metilo (74). Las anilinas (74) se pueden hacer reaccionar a su vez con anhídridos de ácidos carboxílicos y cloruro de ácidos o ácidos carboxílicos mediante cualquiera de los procedimientos de acoplamiento anteriormente descritos para producir (73), en donde $X = -N(CH_3)CO-$.

La anilina (63) o (74), u otras anilinas intermedias en las que el grupo amino puede estar ubicado en otro anillo aromático por ejemplo, reaccionan también con otros anhídridos para formar derivados de amidas-ácidos carboxílicos de fórmula (75). Así, por ejemplo, el anhídrido maleico, el anhídrido 2,3-naftalenodicarboxílico y el anhídrido difénico se hacen reaccionar de una forma similar al anhídrido ftálico con anilina (63) o (74) para producir ácidos carboxílicos (76), (77) y (78), respectivamente.

Los derivados de ftalimida de anilina (63) se puede preparar mediante una diversidad de procedimientos, preferentemente agitando anilina (63) con anhídrido ftálico en ácido acético a una temperatura entre $20^\circ C$ y reflujo; G. Wanag, A. Veinbergs, *Ber.*, **75**, 1558 (1942), o agitando (63) con cloruro de ftaloilo, una base tal como trietilamina y un disolvente inerte.

La anilina (63) se puede convertir en su derivado de trifluorometanosulfonamida o su derivado de trifluoroacetamida, preferentemente, haciéndola reaccionar con anhídrido tríflico o anhídrido trifluoroacético y una base tal como trietilamina en un disolvente inerte tal como cloruro de metileno a $-78^\circ C$ y calentando seguidamente a temperatura ambiente.

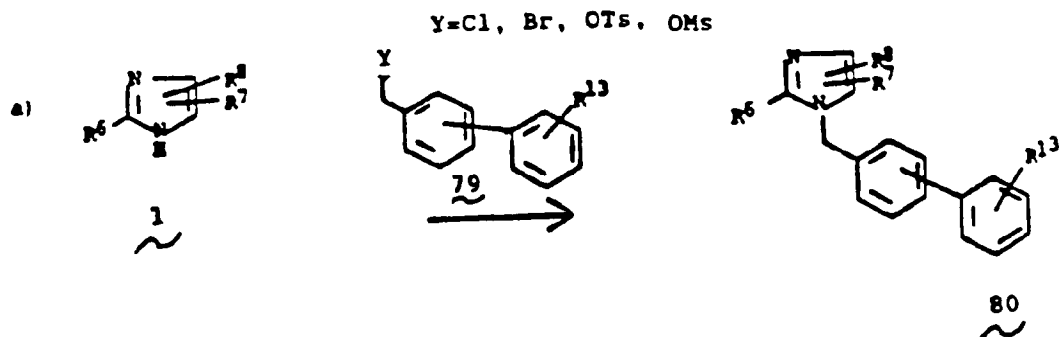
Los compuestos de estructura (I) en los que X es una unión carbono-carbono que se expresa como (80) se pueden preparar como se muestra en el *Esquema 14*.

Esquema 14

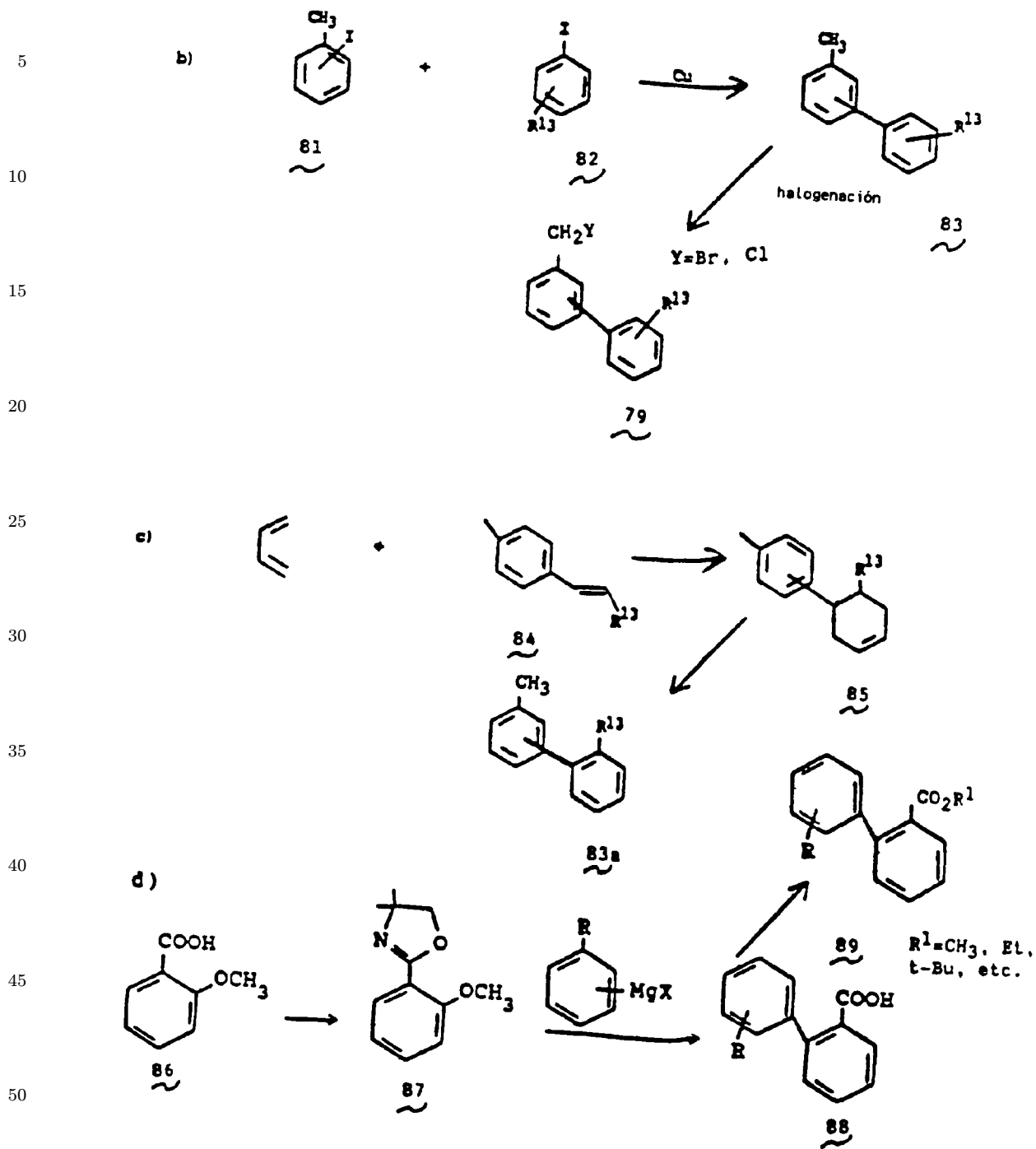
50

55

60



Esquema 14 (continuación)



ES 2 063 734 T3

La ecuación a) ilustra que los compuestos de bifenilo (80) se pueden preparar mediante alquilación del imidazol (1) con el compuesto de halometilbifenilo apropiado (79) mediante el procedimiento general descrito en el Esquema 1.

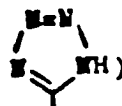
5 Los productos intermedios necesarios de halometilbifenilo (79) se preparan mediante acoplamiento de Ullman de (81) y (82) como se describe en "Organic Reactions", 2, 6, (1944) para proporcionar productos intermedios (83), que son a su vez halogenados. La halogenación se puede realizar llevando a reflujo (83) en un disolvente inerte tal como tetracloruro de carbono durante 1-6 horas en presencia de una N-halosuccinimida y un iniciador tal como azobisisobutironitrilo (ecuación b).

10 Como se muestra en la ecuación c), los derivados del producto intermedio (83) en los que R¹³ está en la posición 2' (83a) se pueden preparar también por el procedimiento descrito en *J. Org. Chem.*, 41, 1320 (1976), que es una adición Diels-Alder de un 1,3-butadieno a un estireno (84) seguida de aromatización del producto intermedio (85).

15 De forma alternativa, los precursores de bifenilo sustituidos (83); en donde R¹³ = COOH) y sus ésteres (89) se pueden preparar como se ilustra en la ecuación d), que incluye compuestos de oxazolina como productos intermedios llave; A. I. Meyers y E. D. Mihelich, *J. Am. Chem. Soc.*, 97, 7383 (1975).

20

Los tetrazoles de bifenilo sustituidos (83; en donde R¹³ =



se pueden preparar a par-

25

tir de los precursores de nitrilo (R¹³ = CN) por los mismos procedimientos descritos en el *Esquema 1*, ecuación c), y *Esquema 15*, ecuación c).

30 Sin embargo, un procedimiento preferido para preparar tetrazoles se describe en el *Esquema 15*, ecuaciones a) y b). Los compuestos (90) se pueden preparar mediante cicloadición 1,3-dipolar de azidas de trialquil-estaño o trifeníl-estaño hasta el nitrilo apropiadamente sustituido (83), como en la ecuación a). Se define alquilo como alquilo normal de 1-6 átomos de carbono y ciclohexilo. Un ejemplo de esta técnica se describe por S. Kozima et al., *J. Organometallic Chemistry*, 337 (1971). Las azidas de trialquilo o triaril-estaño necesarias se preparan a partir del cloruro de trialquilo o triaril-estaño comercial necesario y azida de sodio. El grupo trialquilo o triaril-estaño se separa por medio de hidrólisis ácida o básica o el tetrazol puede ser protegido con el grupo tritilo mediante reacción con cloruro de tritilo y trietilamina para proporcionar (91). La bromación como se describió anteriormente en el presente documento con N-bromosuccinimida y peróxido de dibenzoilo proporciona el compuesto (92). La alquilación de (1) con el haluro de bencilo apropiadamente sustituido, utilizando condiciones anteriormente descritas, seguida de la desprotección del grupo tritilo por medio de hidrólisis proporciona (80; R¹³ = tetrazol). Se pueden utilizar otros grupos protectores tales como p-nitrobencilo y 1-etoxietilo en lugar del grupo tritilo para proteger el resto tetrazol. Estos grupos, así como el grupo tritilo, se pueden introducir y separar mediante procedimientos descritos en Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley-Interscience, (1980).

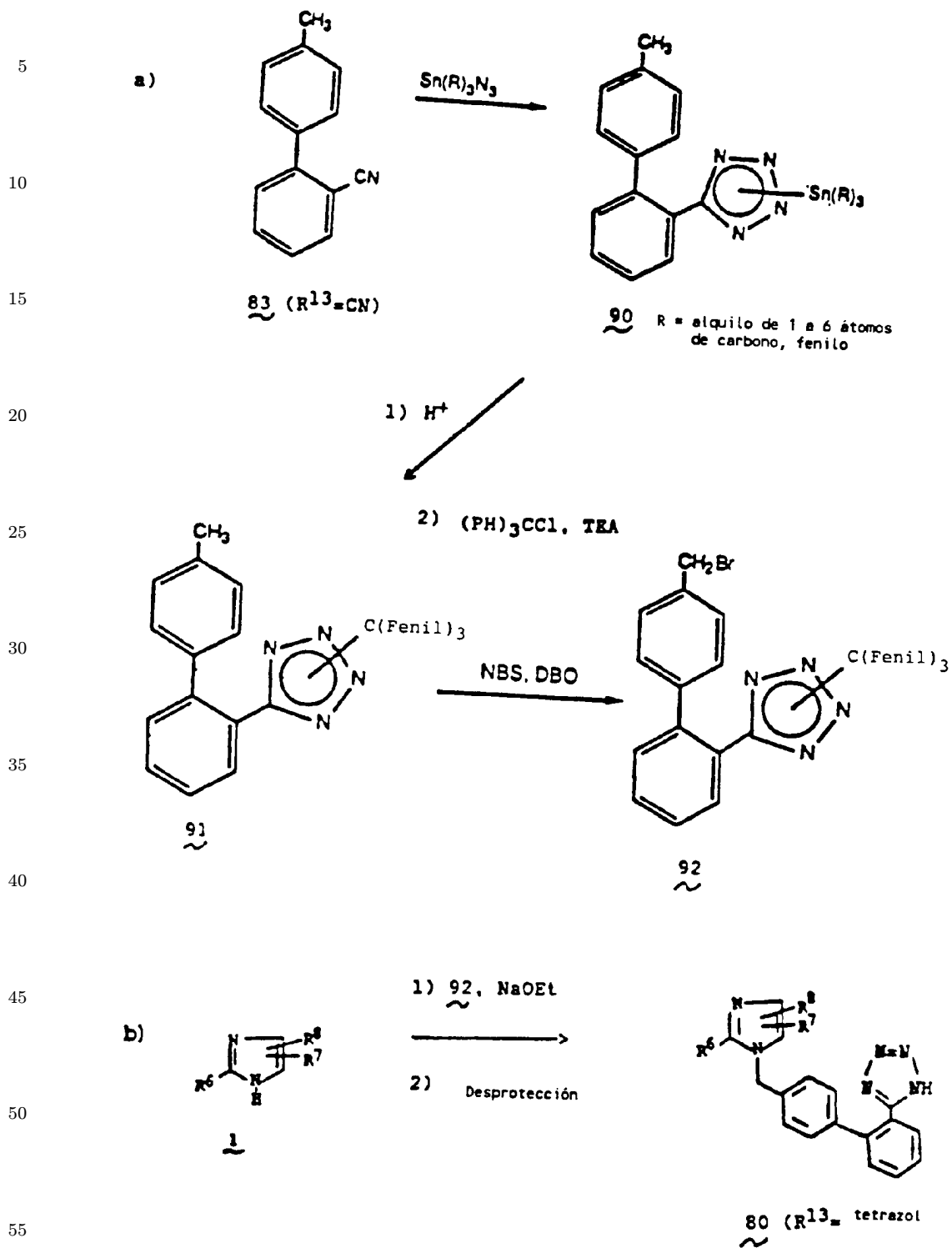
45

50

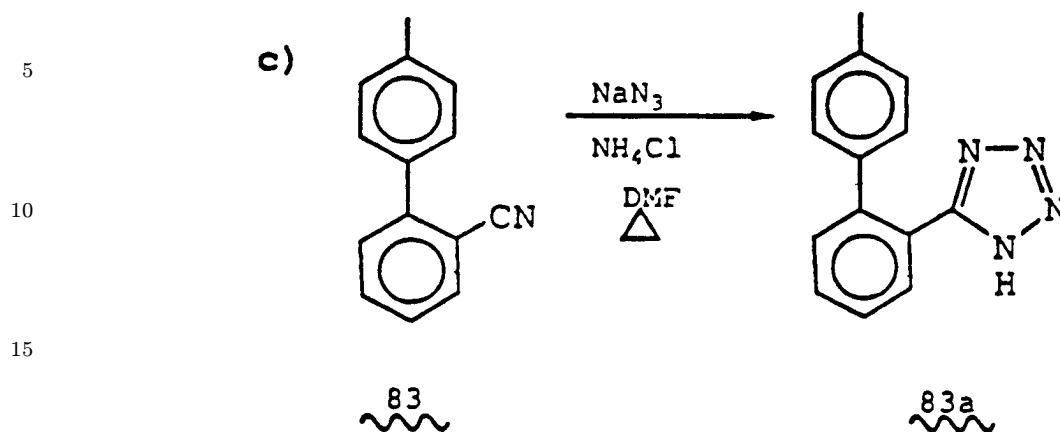
55

60

Esquema 15

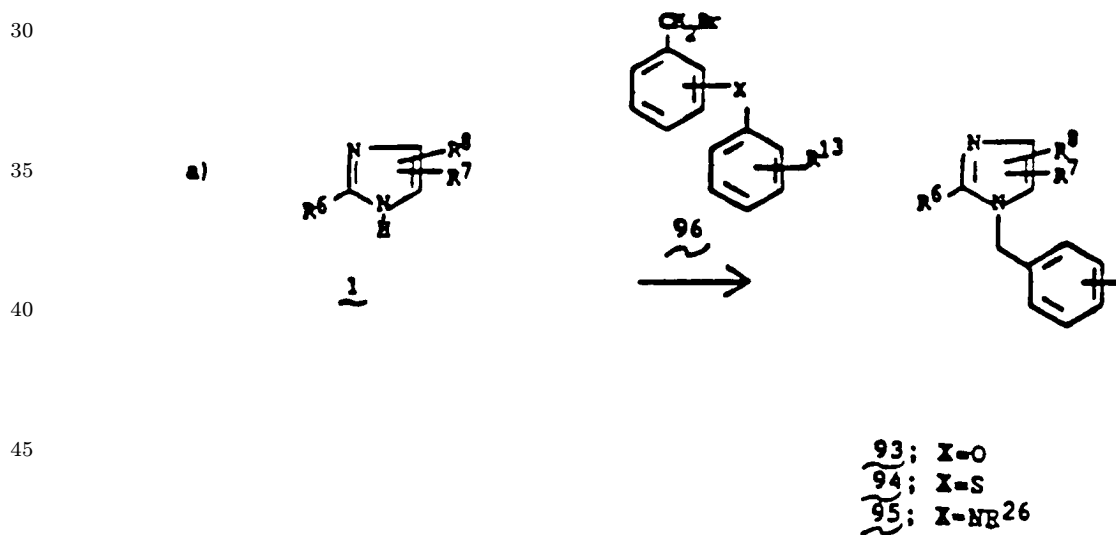


Esquema 15 (continuación)

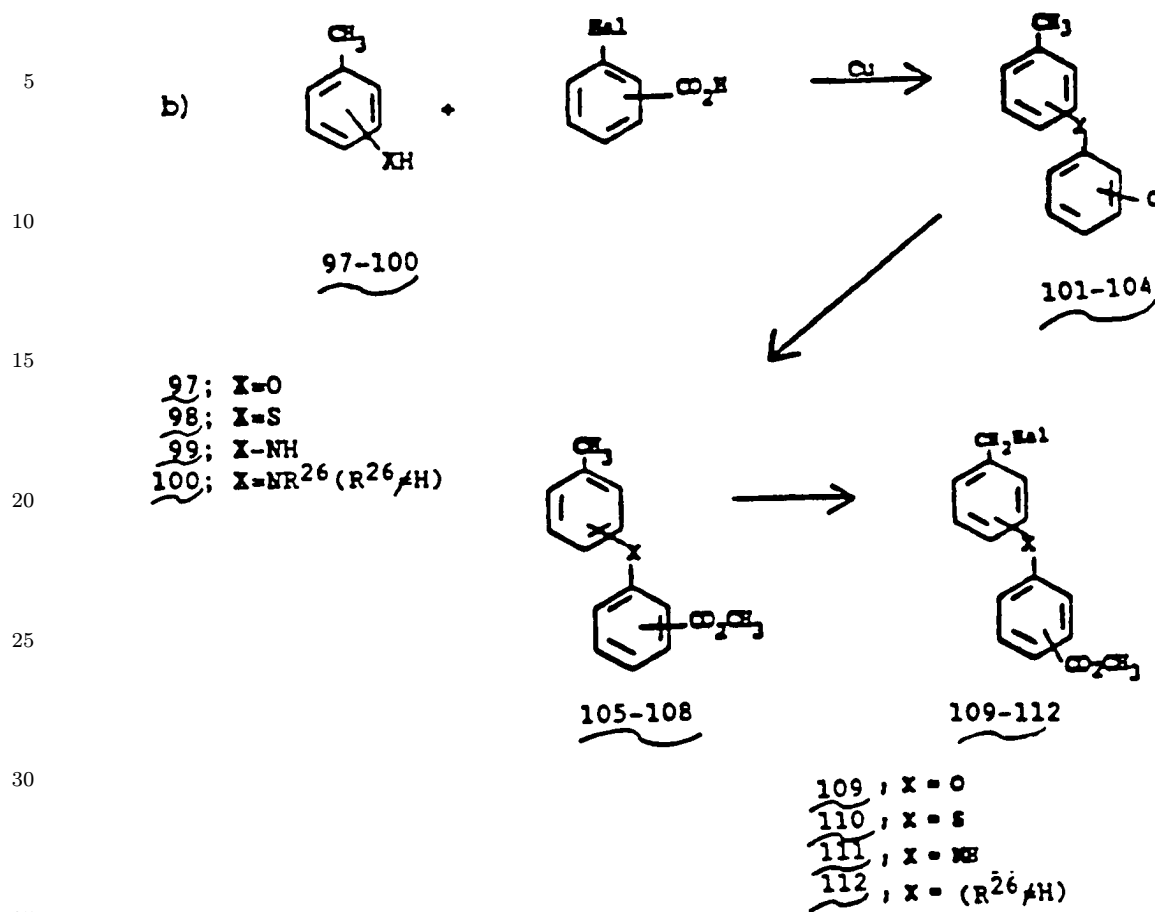


20 Los compuestos de estructura 93-95 en los que X es una unión -O-, -S-, o -N- se pueden preparar
 como se muestra en el *Esquema 16* mediante alquilación del imidazol (1) con el haluro de bencilo apropiado
 25 (96).

Esquema 16



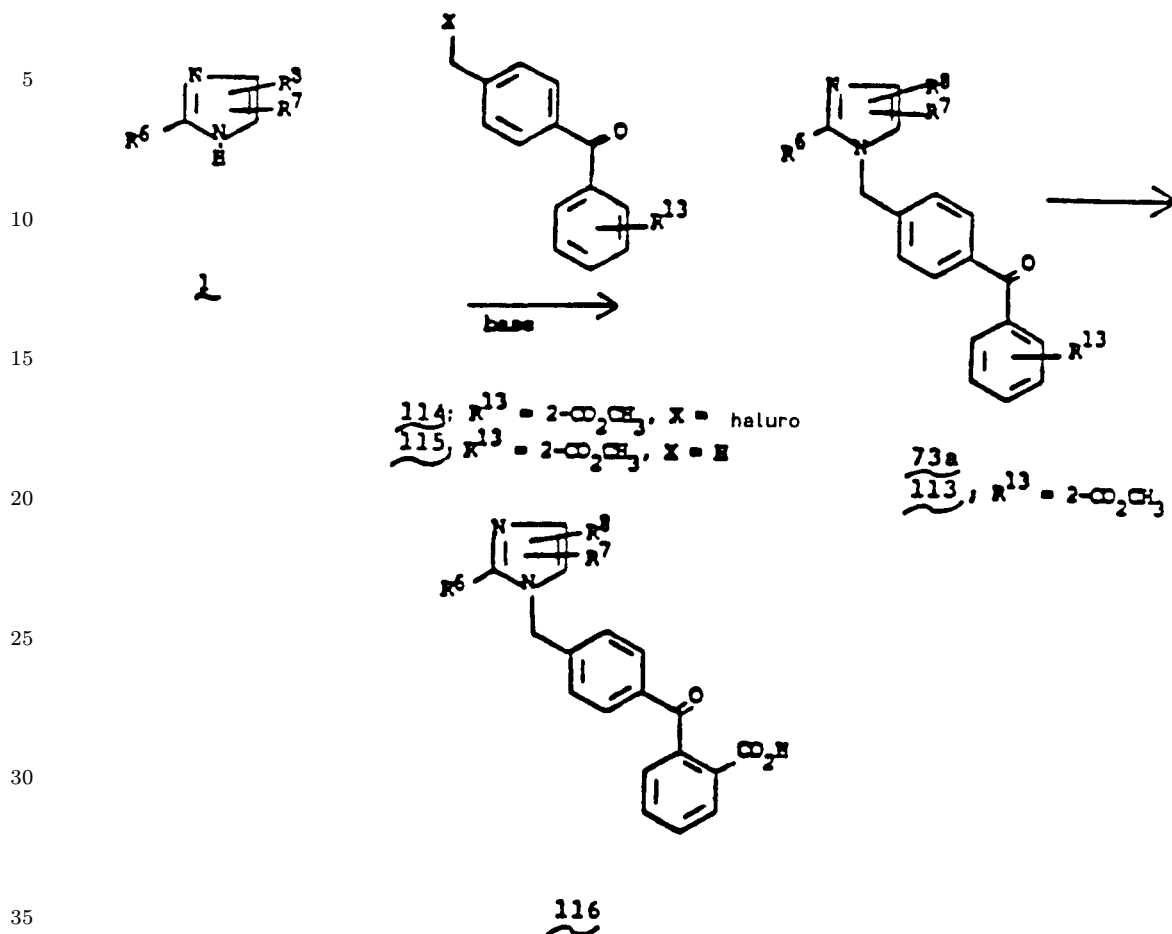
Esquema 16 (continuación)



El éter de halometildifenilo (109) empleado como un agente de alquilación en la presente invención se prepara como se muestra en la ecuación b). Una condensación de éter de Ullman del fenol (97) y un ácido halobenzoico como se describe en *Russian Chemical Reviews*, 43, 679 (1974) proporciona el ácido intermedio (101). La conversión de (101) en (109) se realiza mediante esterificación con diazometano para proporcionar (105) seguida de halogenación empleando el procedimiento utilizado en la preparación de (70). El sulfuro de difenilo (110) y la difenilamina (111) se pueden preparar a partir del tiofenil (98) o anilina (99) apropiados mediante este procedimiento.

La difenilamina terciaria (112) se puede preparar a partir de la anilina secundaria (100) mediante el procedimiento anterior. De forma alternativa, (107) se puede alquilar mediante uno de los siguientes procedimientos: 1) alquilación directa de (107) con R²⁶L, en donde L es un grupo saliente tal como un halógeno o tosilato, empleando condiciones de transferencia de fase y ultrasonidos como se describe en *Tetrahedron Letters*, 24, 5907 (1983), 2) tratamiento de (107) con 1-1,5 equivalentes de un aldehído apropiado y 0,5-5,0 equivalentes de cianoborohidruro de sodio en un disolvente tal como metanol a 25°C a pH de 3-6 durante 1-24 horas, o 3) aminación reductora de (107) empleando un ácido carboxílico apropiado y borohidruro de sodio como se describe en *J. Am. Chem. Soc.*, 96, 7812 (1974). La amina terciaria (108) se halogena seguidamente mediante el procedimiento anteriormente descrito para proporcionar (112).

Esquema 17



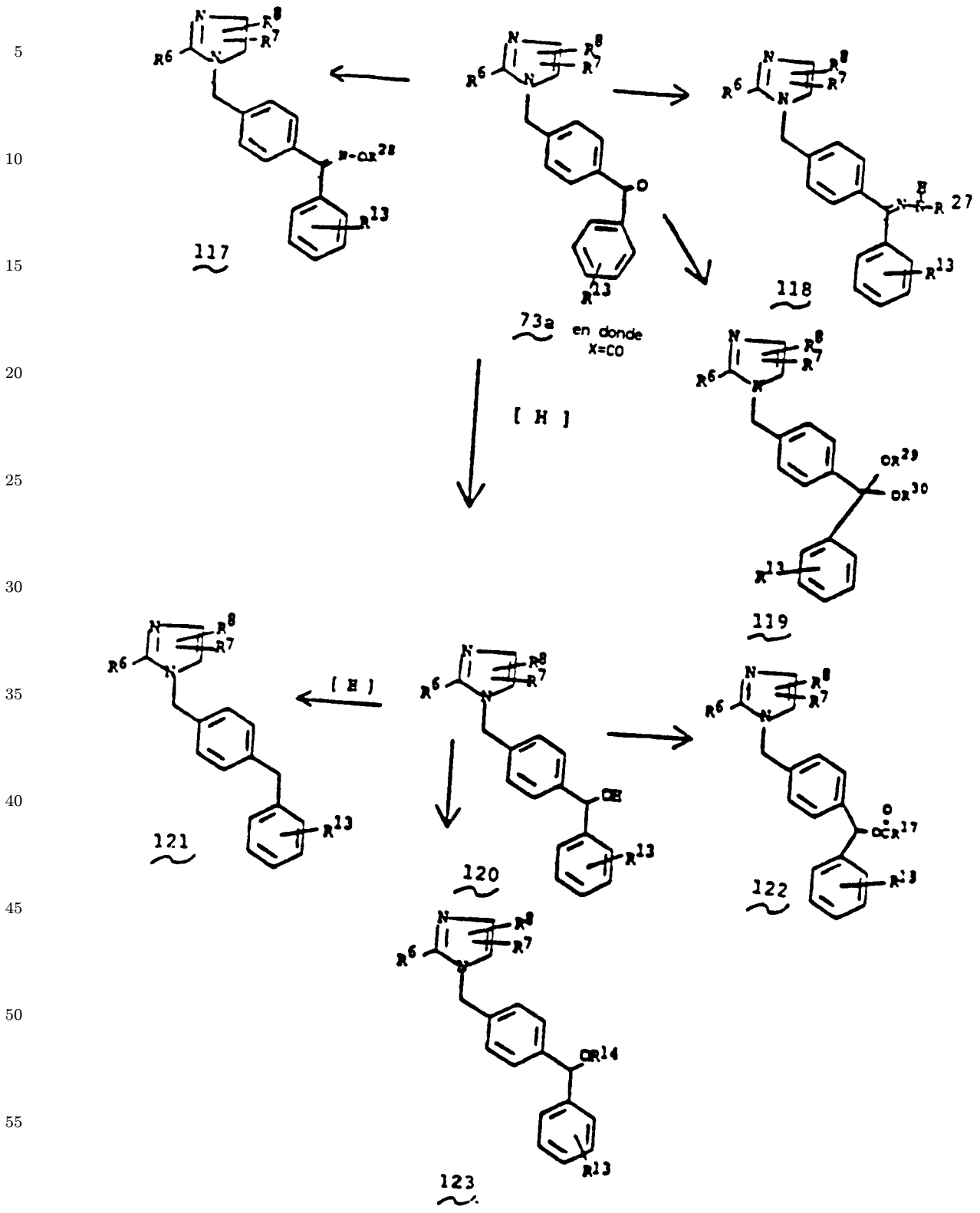
Los compuestos de estructura (73) en la que X es -CO- se preparan como se muestra en el *Esquema* 17 mediante alquilación del imidazol (1) con los haluros de benzoilbencilo necesarios. Por ejemplo, los ésteres (113) en los que R¹³ es 2-CO₂CH₃ se preparan mediante alquilación del imidazol (1) con haluro de carbometoxibenzoil-bencilo (114). El éster (113) se puede hidrolizar al correspondiente ácido carboxílico (16) mediante una diversidad de procedimientos que incluyen hidrólisis con una base tal como hidróxido de sodio o hidróxido de potasio en un disolvente acuoso alcohólico tal como metanol/H₂O a una temperatura de 20°C a la temperatura de reflujo del disolvente.

Los haluros de carboalcoxibenzoilbencilo (114) se preparan mediante halogenación bencílica del correspondiente precursor de toluilbenceno mediante una diversidad de procedimientos anteriormente descritos en el presente documento. Por ejemplo, se puede llevar a reflujo 2-(4-metilbenzoil)benzoato de metilo (115) durante 2-48 horas con N-bromosuccinimida, peróxido de benzoilo y tetracloruro de carbono para efectuar la bromación bencílica.

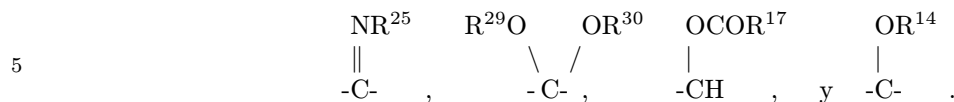
55

60

Esquema 18



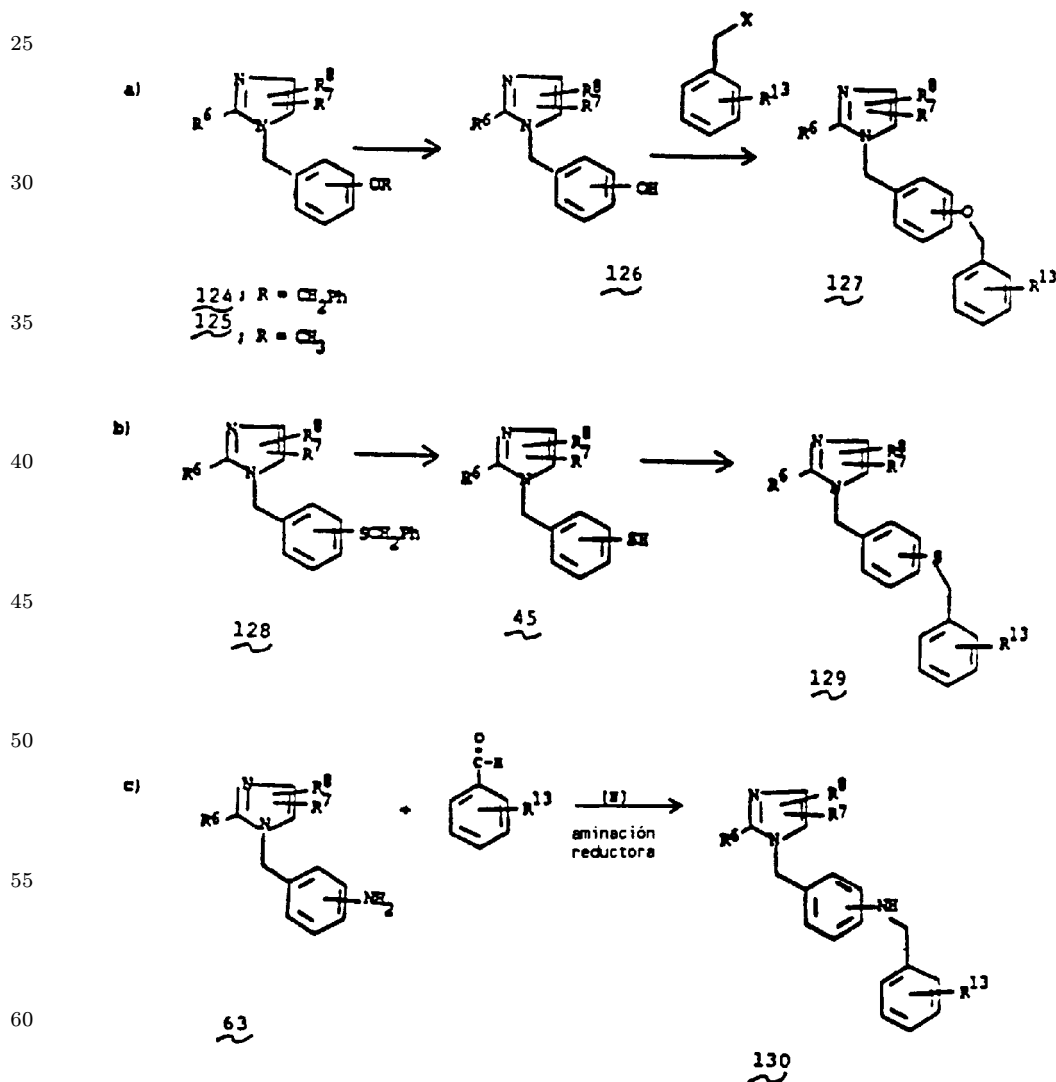
Como se muestra en el *Esquema 18*, las toluil-cetonas (73; en donde X=CO) se pueden transformar adicionalmente en una diversidad de derivados de cetonas que incluyen los compuestos en los que X es



La reacción de la cetona (73a) con una hidroxilamina o una hidrazina apropiadamente sustituida proporcionará las oximas (117) e hidrazonas (118) necesarias. La reacción con alcoholes en presencia de un catalizador ácido con separación de agua proporcionará cetales (119). La reducción, con hidruro de litio-aluminio, un borohidruro metálico, zinc/ácido acético o hidrogenación catalítica proporcionará el correspondiente alcohol (120) o compuesto de metileno completamente reducido (121). Estos compuestos se pueden acilar mediante una diversidad de anhídridos o haluros ácidos en presencia de una base, con o sin disolvente, para proporcionar los ésteres correspondientes (122). Los alcoholes (120) se pueden convertir en sus correspondientes éteres (123) mediante reacción del alcóxido metálico con un haluro, mesilato o tosilato de alquilo en el disolvente apropiado o mediante tratamiento con un ácido mineral en un disolvente alcohólico, o mediante reacción del alcohol con diazometano; G. Hilgetag y A. Martini, "Preparative Organic Chemistry", John Wiley, Nueva York, 355-368 (1972).

Los compuestos de fórmula (I) en los que X es -OCH₂-, -SCH₂- y -NHCH₂- se preparan como se muestra en el *Esquema 19*.

Esquema 19



Como se ilustra en el *Esquema 19*, ecuación a, la hidrólisis del éter bencílico (124) o del éter metílico (125) proporciona compuestos hidroxí (126) que se pueden alquilar con el haluro de bencilo apropiado para proporcionar (127). En el caso de ésteres de metilo (125), la etapa de hidrólisis se puede efectuar calentando el éter a temperaturas de 50 -150°C durante 1-10 horas en ácido bromhídrico al 20-60%, o calentando a 50-90°C en acetonitrilo con 1-5 equivalentes de yoduro de trimetilsililo durante 10-50 horas y tratando seguidamente con agua. La hidrólisis se puede llevar a cabo también mediante tratamiento con 1-2 equivalentes de tribromuro de boro en cloruro de metileno a 10-30°C durante 1-10 horas seguido de tratamiento con agua, o mediante tratamiento con un ácido tal como cloruro de aluminio y 3-30 equivalentes de un compuesto que contenga azufre tal como tiofenol, etanoditiol o disulfuro de dimetilo en cloruro de metileno a 0-30°C durante 1-20 horas seguido de tratamiento con agua. Para el compuesto (124), la hidrólisis se puede realizar llevando a reflujo en ácido trifluoroacético durante 0,2-1 hora o mediante hidrogenólisis catalítica en presencia de un catalizador adecuado tal como paladio al 10% sobre carbono. La desprotonación de (126) con una base, tal como metóxido de sodio, hidruro de sodio o similar en un disolvente tal como dimetilformamida o dimetilsulfóxido a temperatura ambiente seguida de alquilación con un haluro de bencilo apropiado a 25°C durante 2-20 horas proporciona éteres de fórmula (127), como se muestra en la ecuación a.

El sulfato (129) se puede preparar a partir del tiofenol (45) mediante el procedimiento descrito anteriormente para preparar el éter (127) a partir del fenol (126). El tiofenol (45) se puede preparar, por ejemplo, mediante tratamiento del sulfuro de bencilo (128) con sodio en amoníaco líquido.

La amina (130) se puede preparar como se muestra en la ecuación c, a partir de la anilina (63), disponible en sí misma a partir de la reducción del correspondiente compuesto p-nitro (3a), que se ha descrito anteriormente. La aminación reductora se puede llevar a cabo mediante el mismo procedimiento descrito en el *Esquema 13* para la preparación del compuesto (74).

Los compuestos de fórmula (I), en los que la unión X es -CH=CH-, -CH₂-CH₂- y Δ , se preparan como se muestra en el *Esquema 20*.

30

Esquema 20

35

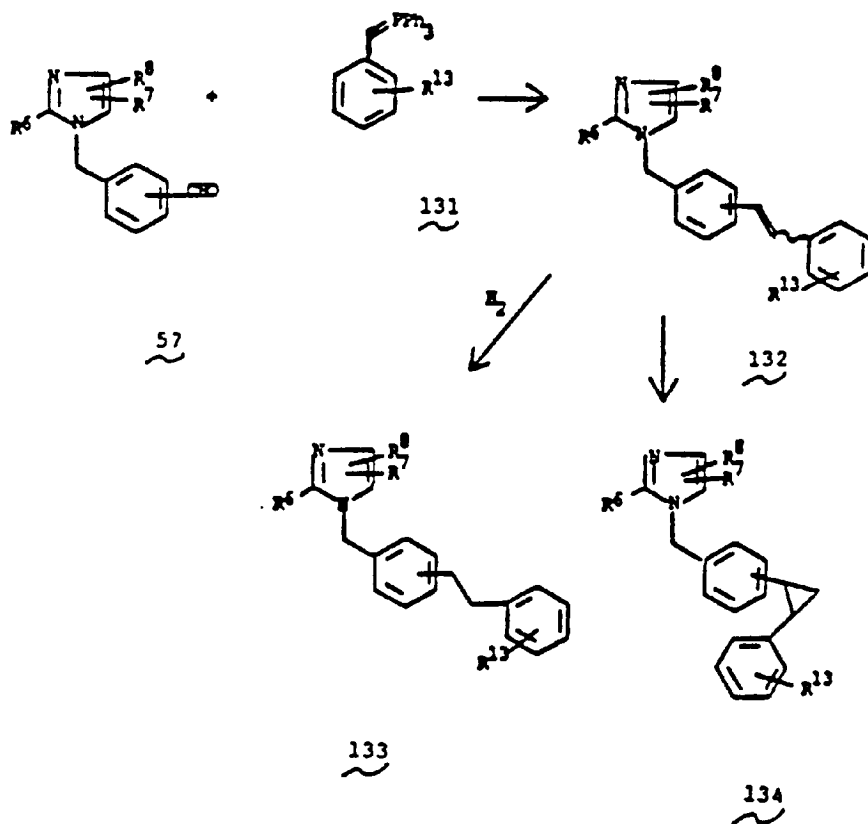
40

45

50

55

60



El estilbena cis o trans (132) se puede obtener empleando una reacción de Wittig entre el aldehído (57) y el fosforano (131).

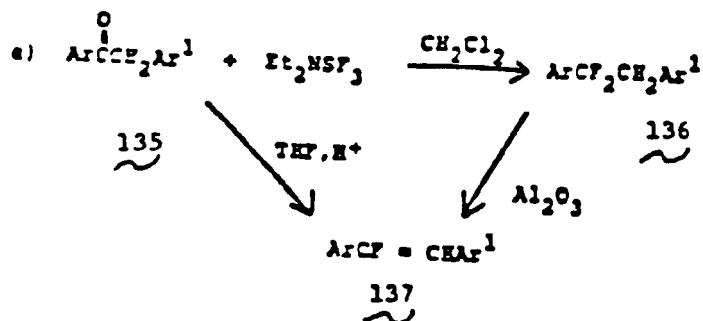
El estilbena (132) se puede convertir fácilmente en el derivado saturado (133), por ejemplo, mediante hidrogenación catalítica empleando un catalizador heterogéneo tal como paladio/carbono o platino/carbono o, de forma alternativa, con un catalizador homogéneo tal como cloruro de tris(trifenil)fosfina-rodio. La reducción se realiza en un disolvente tal como benceno, tetrahidrofurano o etanol a 25°C bajo 1-3 atmósferas de hidrógeno durante 1-24 horas.

El ciclopropano (134) se puede preparar tratando el estilbena (132) con el reactivo de Simmons-Smith como se describe en *J. Am. Chem. Soc.*, 81, 4256 (1959), o tratando (132) con diyoduro de metileno y polvo de cobre como se describe en *J. Am. Chem. Soc.*, 101, 2139 (1979), o mediante tratamiento con el reactivo de transferencia de metileno que contiene hierro descrito en *J. Am. Chem. Soc.*, 101, 6473 (1979).

La preparación de compuestos de fórmula (I) en los que X es -CF₂CH₂-, -CF=CH-, -CH=CF-, -CF=CF- y -CF₂CF₂- se expone en el Esquema 21.

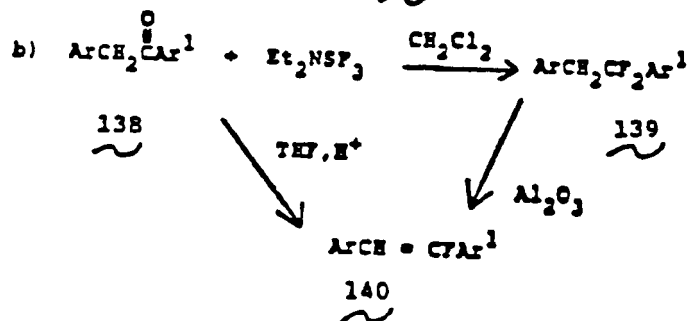
Esquema 21

20



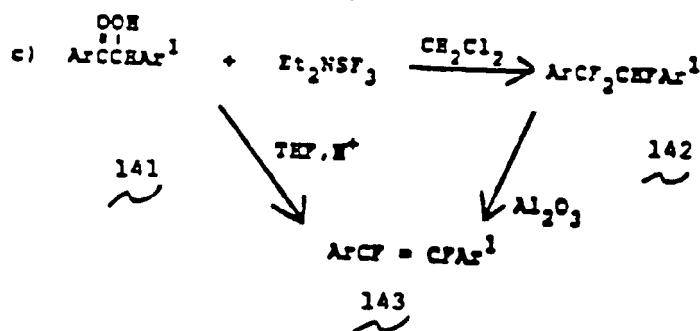
25

30



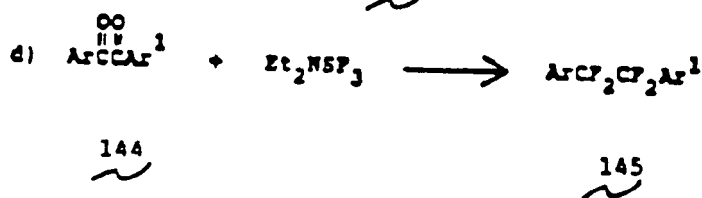
35

40



45

50



55

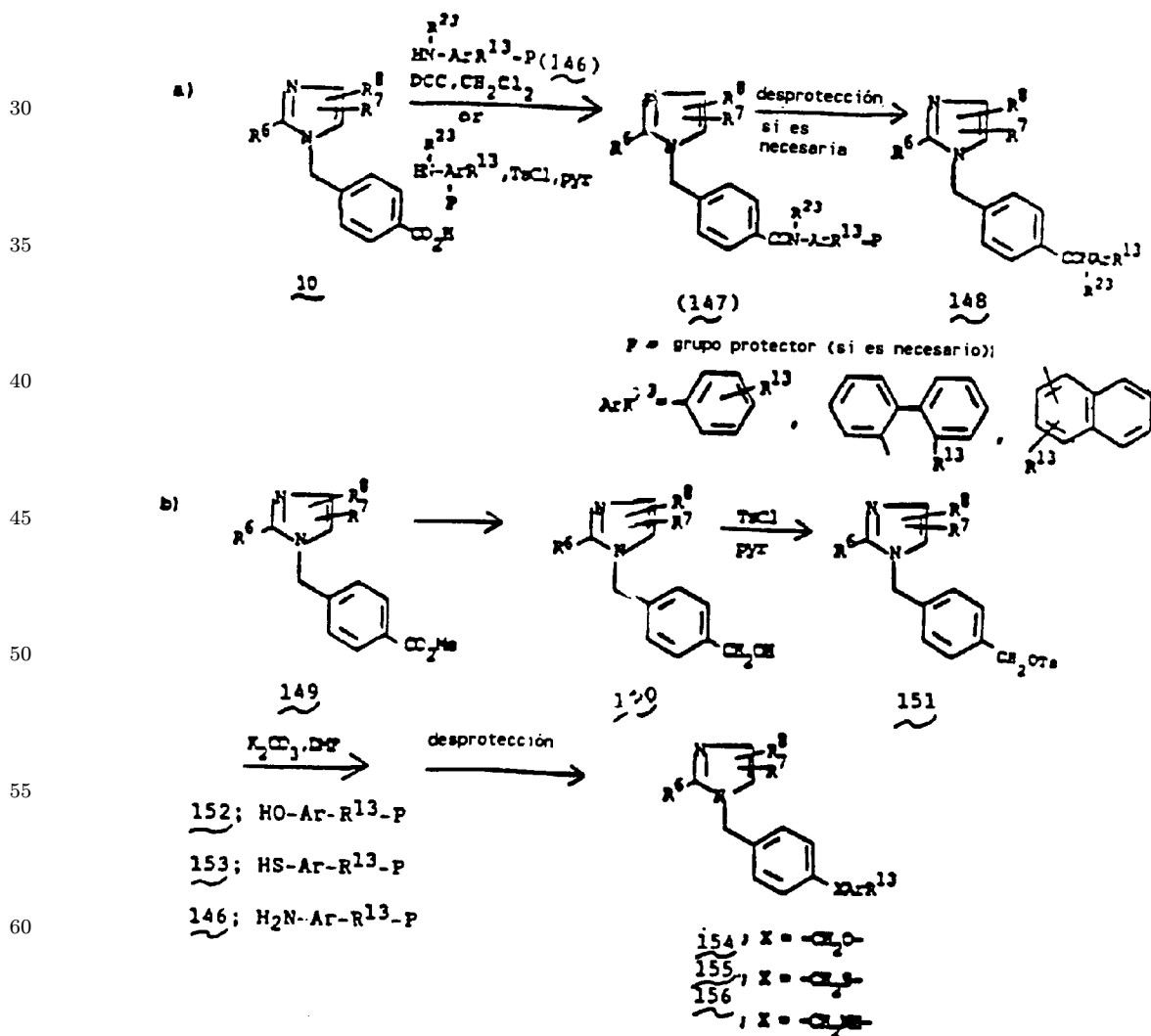
60

Los fluoruros de vinileno (137) y (140) se pueden preparar mediante reacción de SF₄ o Et₂NSF₃ (DAST) con la cetona apropiada (135) o (138) en la que Ar lleva un grupo metilo convertible en un halo bencílico adecuado para su unión a un nitrógeno de imidazol, y Ar' lleva un grupo ciano, nitro, éster u otro grupo adecuado que se puede convertir posteriormente en CO₂H, NHSO₂, CF₃, etc. El difluoroetileno inicialmente formado (136) y (139) se puede formar en un disolvente no polar tal como cloruro de metileno y se puede convertir posteriormente en el fluoruro de vinileno por medio de alúmina, o se puede convertir directamente en el fluoruro insaturado llevando a cabo la reacción en un disolvente polar tal como tetrahidrofurano, diglima o N-metilpirrolidona en presencia de un ácido mineral. [Ecuaciones a y b]. Los detalles experimentales de tales procedimientos se encuentran en la publicación de D.R. Strobach y G.A. Boswell, *J. Org. Chem.*, 36, 818 (1971); G.A. Boswell, patentes estadounidenses 3.413.321 (1968) y 4.212.515 (1980).

Como se muestra en la ecuación c, un grupo benzoilo apropiado (41) se puede convertir de forma parecida en el correspondiente 1,2-difluoroestilbena (143). Análogamente, como se muestra en la ecuación d, un grupo bencilo apropiado (144) se puede convertir en un tetrafluorodiariletileno (145) utilizando DAST o SF₄. Detalles experimentales se describen en la publicación de M.E. Christy et al., *J. Med. Chem.*, 20, (3), 421-430 (1977).

Los compuestos de fórmula 1 en los que X = -CON-, -CH₂O-, -CH₂S-, CH₂NH- se pueden preparar como se muestra en el Esquema 22.

Esquema 22

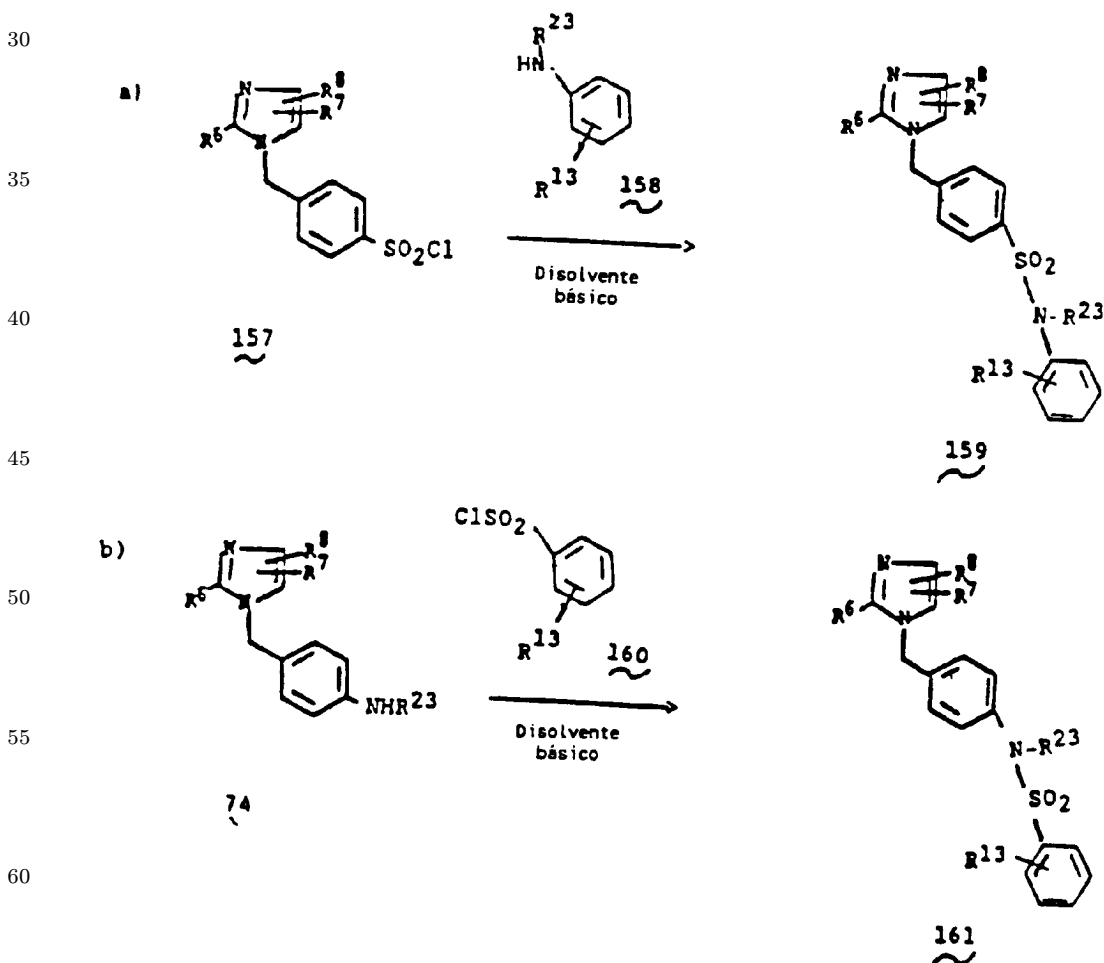


Como se describió anteriormente, el ácido (10) se puede preparar alquilando el imidazol apropiado con 4-clorometilbenzoato de metilo en presencia de una base tal como carbonato de potasio en un disolvente polar tal como dimetilformamida e hidrolizando seguidamente el éster resultante. El compuesto (10) se puede convertir en (148) mediante reacción con la amina necesaria (146) (puede ser necesario que R¹³ sea protegido y posteriormente desprotegido) y diciclohexil-carbodiimida (DCC) en cloruro de metileno [J. R. Beek, et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 4706 (1968)] o mediante reacción con cloruro de tosilo en piridina [J. H. Berwster y C. J. Ciotti, Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 6214 (1955)]. Todavía otro procedimiento incluye la conversión del ácido carboxílico (10) en su cloruro ácido con, por ejemplo, cloruro de tionilo seguida de reacción con la amina en una base acuosa (condiciones de Schotten-Baumann) o en un disolvente orgánico en presencia de un depurador de ácidos tal como NaHCO₃, piridina o trietilamina, o mediante otros procedimientos conocidos para formar un enlace de amida entre un ácido aromático y una amina.

Los compuestos en los que X = -CH₂O-, -CH₂S y -CH₂NH₂- se pueden preparar como se muestra en la trayectoria b. El éster (149) se reduce con un agente reductor tal como hidruro de litio-aluminio en un disolvente inerte para formar el alcohol (150), que se puede hacer reaccionar seguidamente con cloruro de tosilo en piridina para formar tosionato (151), que se hace reaccionar a su vez en presencia de una base con un correspondiente fenol (152), tiofenol (153) o anilina (146; en donde R²³=H) para formar compuestos (154), (155) o (156). Nuevamente, esto puede requerir que R¹³ esté protegido con un grupo protector adecuado, sin embargo, se entiende que se incorporarán modificaciones necesarias, por un experto en la técnica de síntesis orgánica, debido a los grupos funcionales específicos.

De forma alternativa, el alcohol (150) se puede convertir en el haluro correspondiente con SOCl₂, (COCl₂), etc., y el haluro resultante se puede hacer reaccionar entonces con un fenol, tiofenol o anilina, en presencia de una base para formar el compuesto deseado, en donde X es -CH₂O-, -CH₂S-, -CH₂NH-, respectivamente.

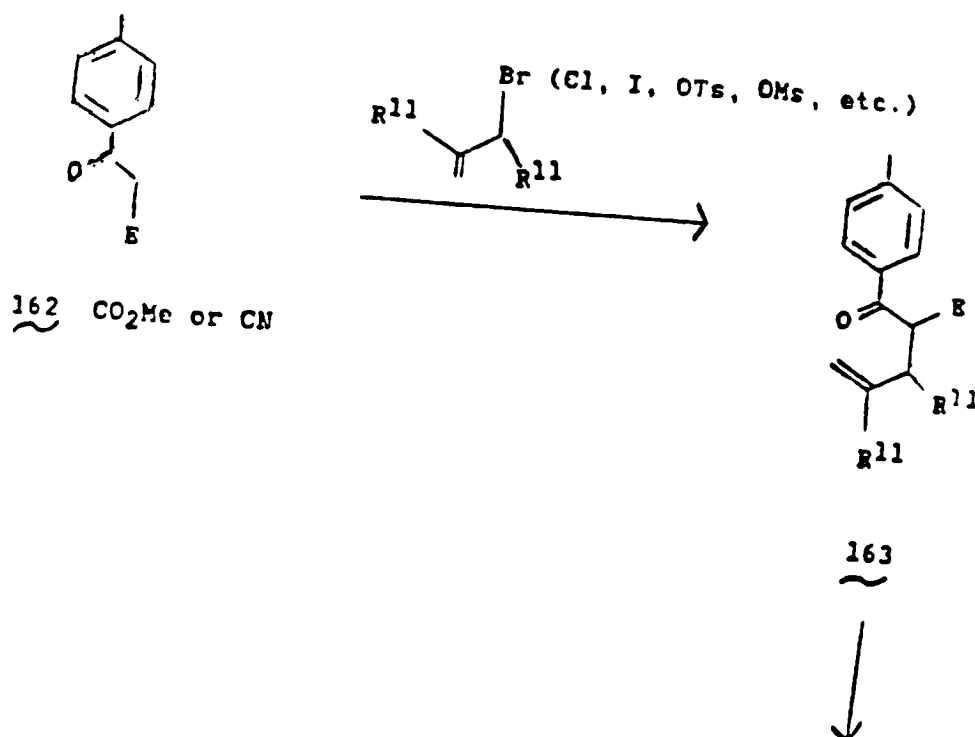
Esquema 23



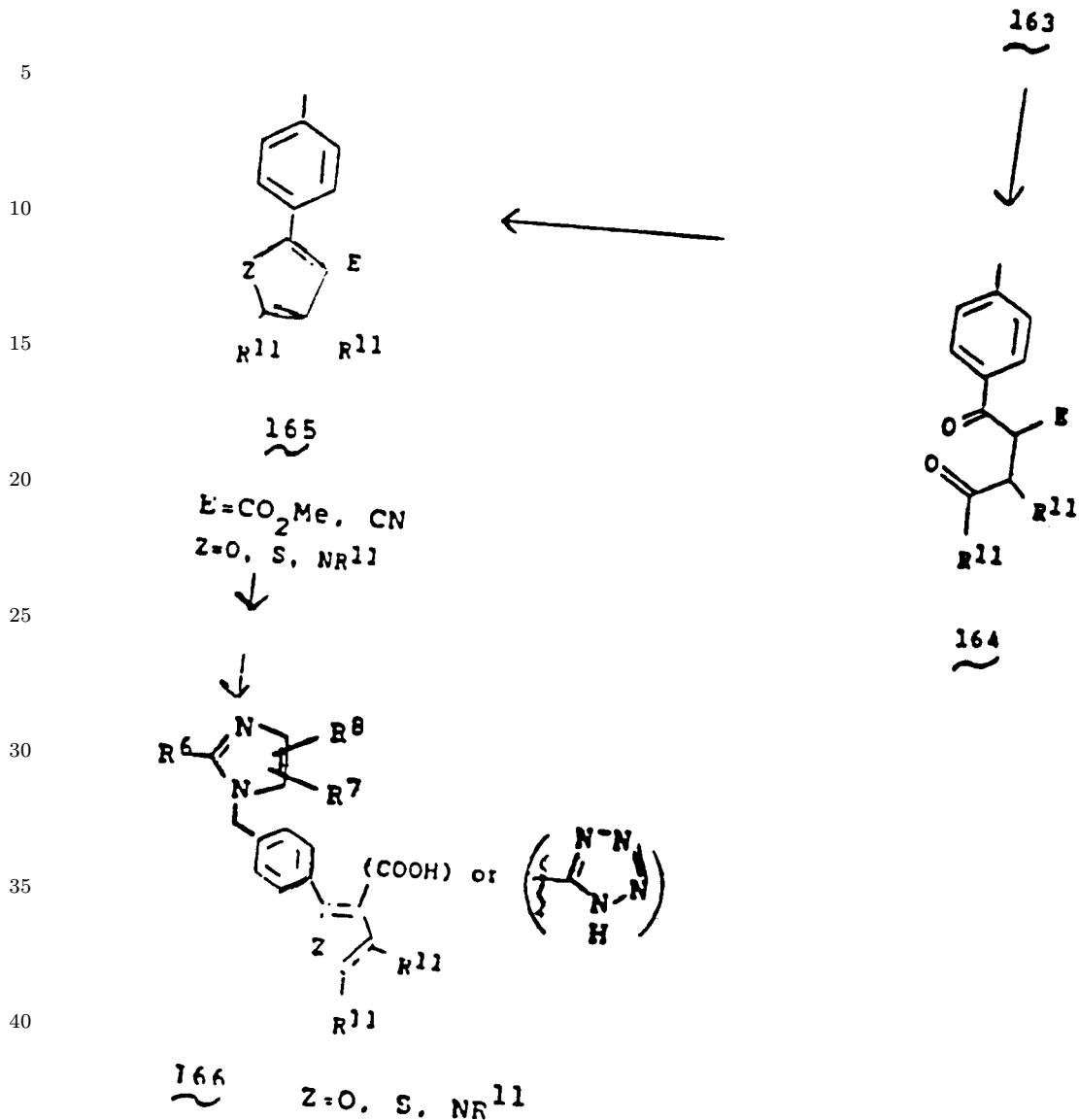
Los compuestos de Fórmula (I), en los que $X = -SO_2NR^{23}$ - y $-NR^{23}SO_2$ - se pueden preparar como se muestra en el *Esquema 23*. Como se muestra en la ecuación a, el derivado de cloruro de sulfonilo (157) se puede hacer reaccionar con un derivado de anilina (158) en un disolvente en presencia de un depurador de ácidos tal como bicarbonato de sodio, trietilamina, o piridina o bajo condiciones como las de Schotten-Baumann, para proporcionar (159). El derivado de cloruro de sulfonilo (157) se puede obtener mediante sulfonación del correspondiente derivado de bencilo como se describió anteriormente, y a continuación se hace reaccionar con PCl_5 o $POCl_3$. Análogamente, la anilina (74) se puede hacer reaccionar de la misma manera que se describió anteriormente con un derivado de cloruro de sulfonilo (160) para proporcionar (161).

El *Esquema 24* muestra la preparación de los análogos de furano de los compuestos de bifenilo (80). Así, un α -cetoéster (162), W. Wierenga y H. I. Skulnich, *J. Org. Chem.*, **44**, 310 (1979), o el correspondiente nitrilo ($E = CN$), se pueden alquilar fácilmente por medio de procedimientos estándar ya mencionados mediante un derivado de bromuro de alquilo para proporcionar (163). El resto alqueno de (163) se puede escindir posteriormente mediante oxidación, por ejemplo, con tetróxido de osmio; Fieser and Fieser, VI 1, p. 812 (oxidación de Lemieux-Johnson) para producir un compuesto (164) que contiene dicarbonilo. La ciclación en ácidos minerales, resina de intercambio de iones ácida, $POCl_3$ /piridina o anhídrido trifluoroacético produce furano (165; $Z=O$). La reacción de (164) con P_4S_{10} , por ejemplo, producirá el tiofeno correspondiente (165; $Z=S$). La reacción de (164) con una amina en benceno a reflujo, con separación azeotrópica de agua, o utilizando tamices moleculares para absorber el agua, producirá el correspondiente pirrol (165; $Z=NR^{11}$). Los compuestos (166) se puede preparar a partir de (165) mediante procedimientos estándar ya descritos.

Esquema 24



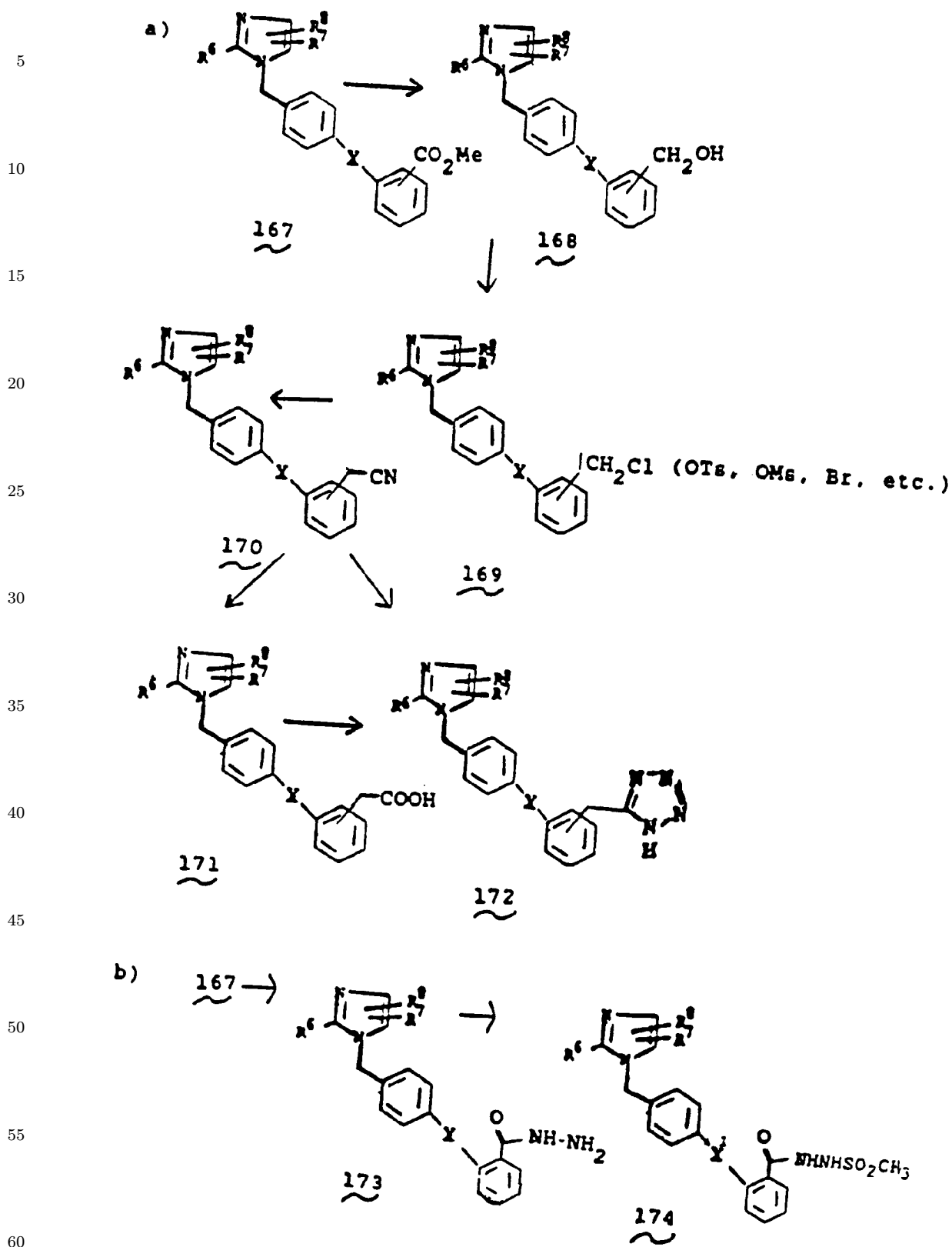
Esquema 24 (continuación)



Los compuestos en los que se inserta un grupo metileno entre el anillo aromático terminal y la funcionalidad ácida se pueden preparar como se muestra en el *Esquema 25*, ecuación a). Así, la reducción del éster (167) con, por ejemplo, hidruro de litio-aluminio, proporciona el alcohol (168). La conversión de (168) en el cloruro (169) por medio de cloruro de tionilo seguida de reacción con anión cianuro, como se describió anteriormente, produce el nitrilo (170). El compuesto (170) se puede hidrolizar al ácido carboxílico (171) por procedimientos ya descritos, o se puede hacer reaccionar con un equivalente de ácido hidrazoico para producir el tetrazol (172).

Los compuestos en los que R^{13} es un grupo funcional ácido de trifluorometilsulfonyl-hidrazida se prepararon mediante el procedimiento descrito en la ecuación b). Es decir, la conversión del éster (167) en la hidrazida (173) mediante hidrazinólisis estándar seguida de reacción con anhídrido tríflico proporciona las hidrazidas (174).

Esquema 25



Las síntesis de los compuestos en los que R¹³ es 1,2,3 -triazoles sustituidos y sin sustituir se describen en el *Esquema 26*. Así, la reducción del éster (175) con un agente reductor tal como hidruro de litio-aluminio o hidruro de diisobutil-aluminio proporciona el alcohol (176). La oxidación con MnO₂ o clorocromato de piridinio convierte (176) en el aldehído (177). El derivado de nitriletileno se prepara mediante condensación del aldehído (177) con nitrometano en presencia de un catalizador; R. M. Letcher y M. P. Sammes, *J. Chem. Ed.*, **62**, 262 (1985). La reacción de (178) con azida de sodio produce el 1,2,3-triazol (179); (N. S. Zefirov et al., *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 1001 (1971)) que se puede transformar por medio de los procedimientos ya descritos en el producto (180).

El aldehído (177) se puede convertir también en los 1,2,3-triazoles sustituidos (183) por medio de la sulfona (181); B. Beck, D. Günther, *Chem. Ber.*, **106**, 2758 (1973), seguido de reacción con azida sódica para dar el 1,2,3 -triazol (182). Manipulaciones estándar posteriores conducen a 1,2,3-triazoles (183) en las que E = CN y CO₂R¹¹. El nitrotriazol (183; E=NO₂) se puede sintetizar a partir del triazol no protegido (179; P=H) por medio de nitración; R. Hüttel et al., *Chem. Ber.*, **88**, 1586 (1955), C. L. Habraken y P. Cohen-Fernandes *J. Chem. Soc.*, 37 (1972), o a partir del derivado de bromonitroetileno (184), G. Kh. Khisamutdinov et al., *Zh. Org. Khim.*, **11**, 2445 (1975), mediante reacción con azida de sodio.

Se puede utilizar una diversidad de grupos protectores en la manipulación de los anteriores triazoles, entre los que está el grupo tritilo. Este grupo puede ser fácilmente unido mediante reacción del triazol con bromuro o cloruro de trifenilmetilo en un disolvente inerte tal como cloruro de metileno en presencia de un depurador de ácidos tal como trietilamina. El grupo tritilo se puede separar después agitando o llevando a reflujo en un medio ácido tal como ácido trifluoroacético/agua, HCl en cloruro de metileno o ácido acético/agua. El grupo tritilo se puede hidrogenolizar también utilizando un catalizador de metal noble tal como paladio e hidrógeno.

30

35

(Ver Esquema en la página siguiente)

40

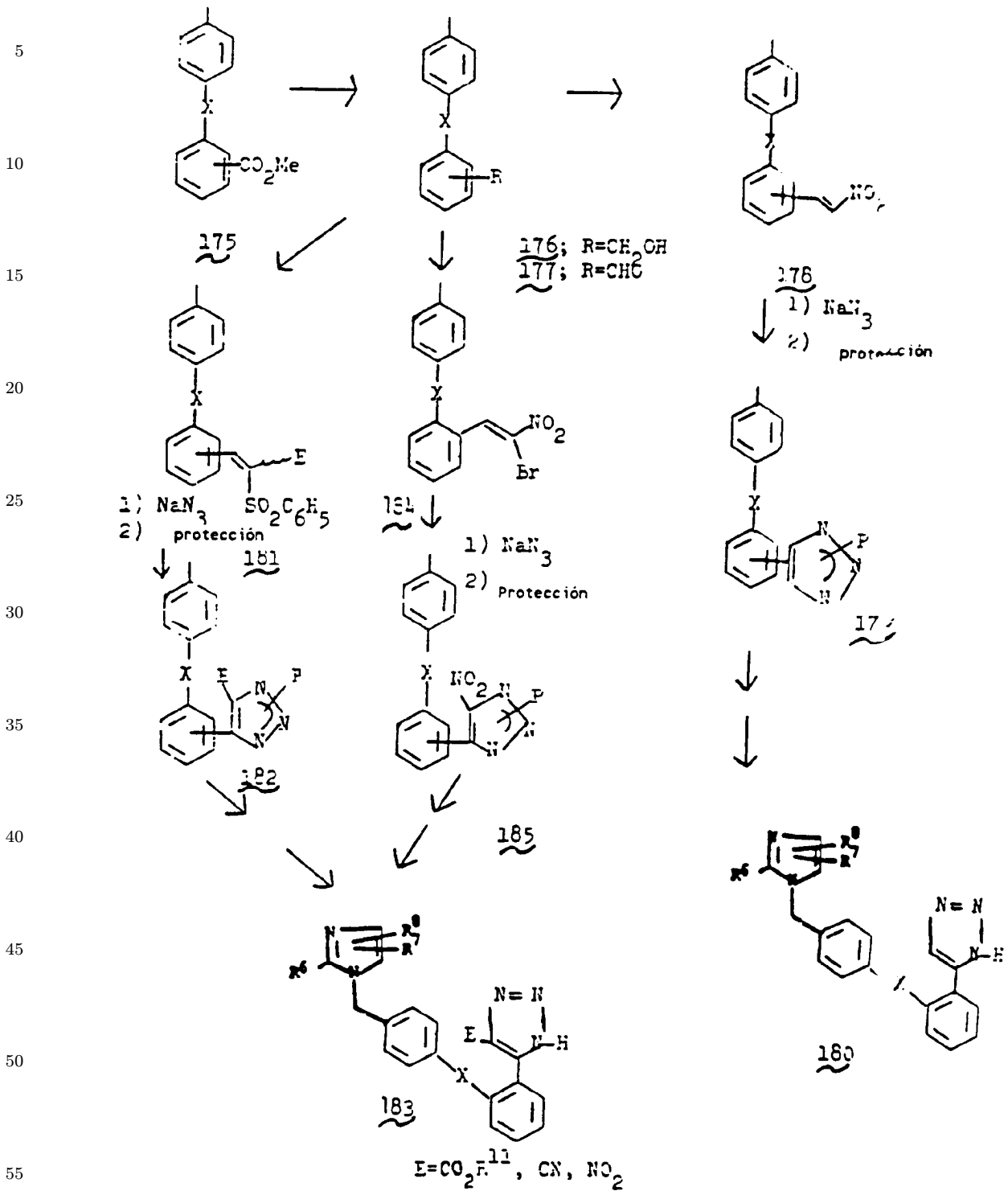
45

50

55

60

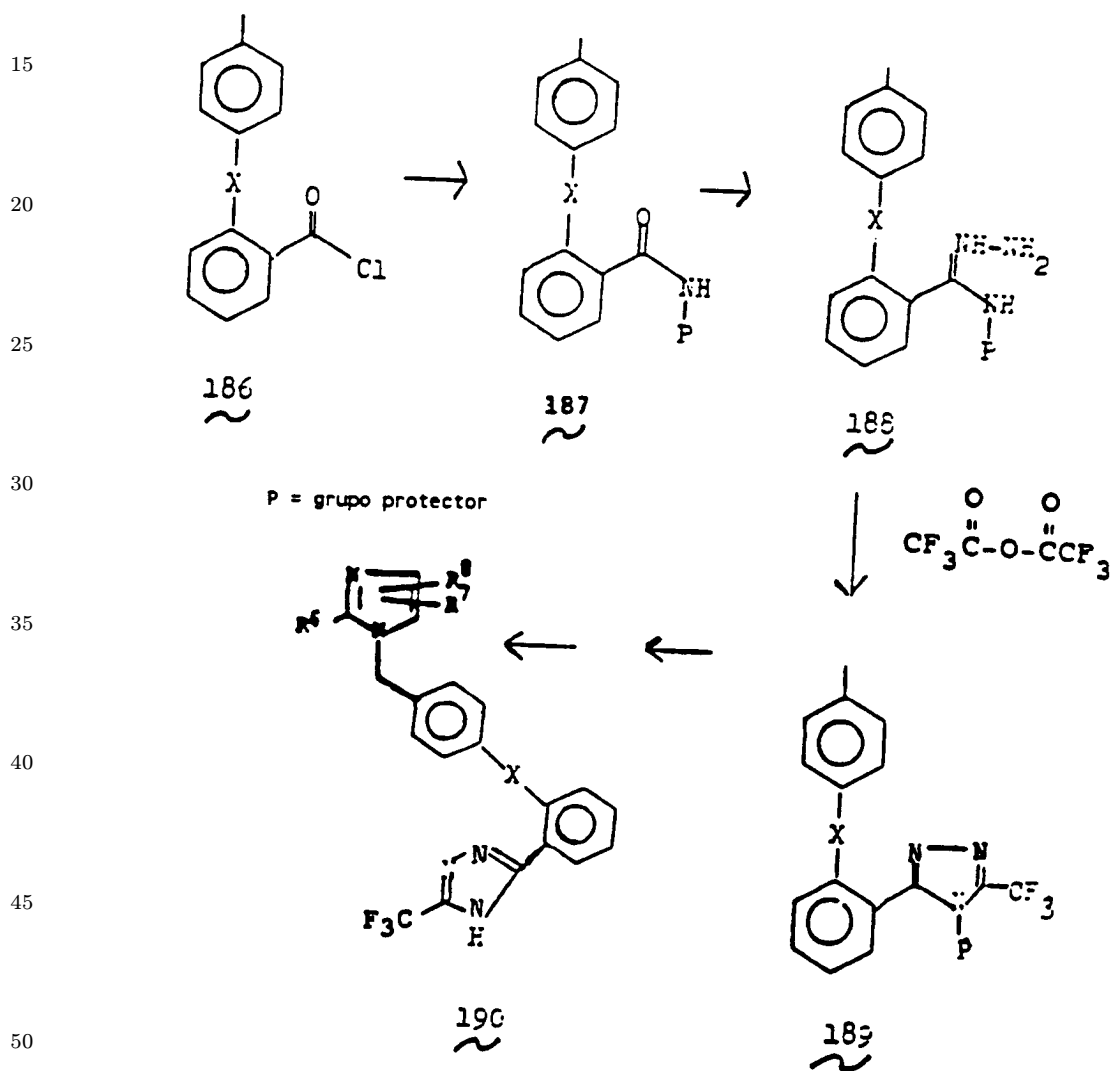
Esquema 26



P=grupo protector

La síntesis de trifluorometil-1,2,4-triazoles (190) se expone en el *Esquema 27*. El cloruro ácido (186) se convierte en la amida (187) utilizando procedimientos estándar bien conocidos por un experto en la técnica. Un grupo protector preferido es el grupo-2-propionitrilo (P=CH₂CH₂CN). Por tanto, (187; P=CH₂CH₂CN) se puede sintetizar a partir de (186) y β-aminopropionitrilo bajo condiciones como las de Schotten-Baumann, utilizando una base acuosa en un disolvente orgánico para ayudar a solubilizar (186) y (187). La amida (187) se convierte en amidrazona (188) mediante reacción con PCl₅ o fosgeno para preparar un cloruro de iminoilo que seguidamente, a su vez, se hace reacción con hidrazina en exceso. La amidrazona (188) se cicla para proporcionar el trifluorometil-1,2,4-triazol (189) con anhídrido trifluoroacético y seguidamente se convierte en 190 por medio de bromación, alquilación y desprotección como se describió anteriormente.

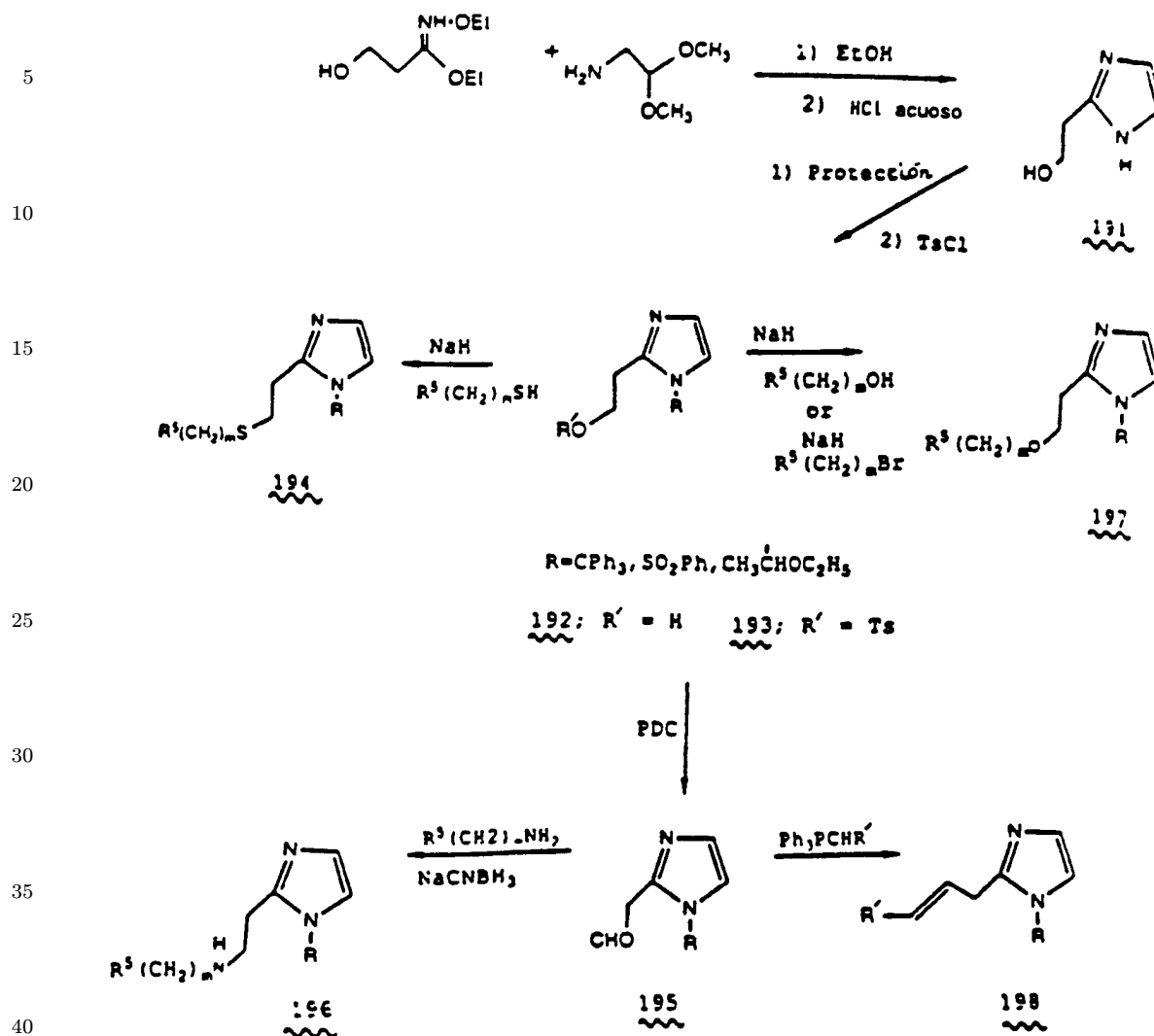
Esquema 27



Los grupos R⁶ pertinentes se pueden introducir diversamente mediante muchos procedimientos que incluyen los descritos en el *Esquema 28*, que describe la construcción de imidazoles.

Los Grupos R⁶ así introducidos pueden permanecer sin cambiar o se pueden someter a tratamiento adicional si deben ser apropiadamente funcionalizados, según procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica, tales como los ilustrados en el *Esquema 28*.

Esquema 28

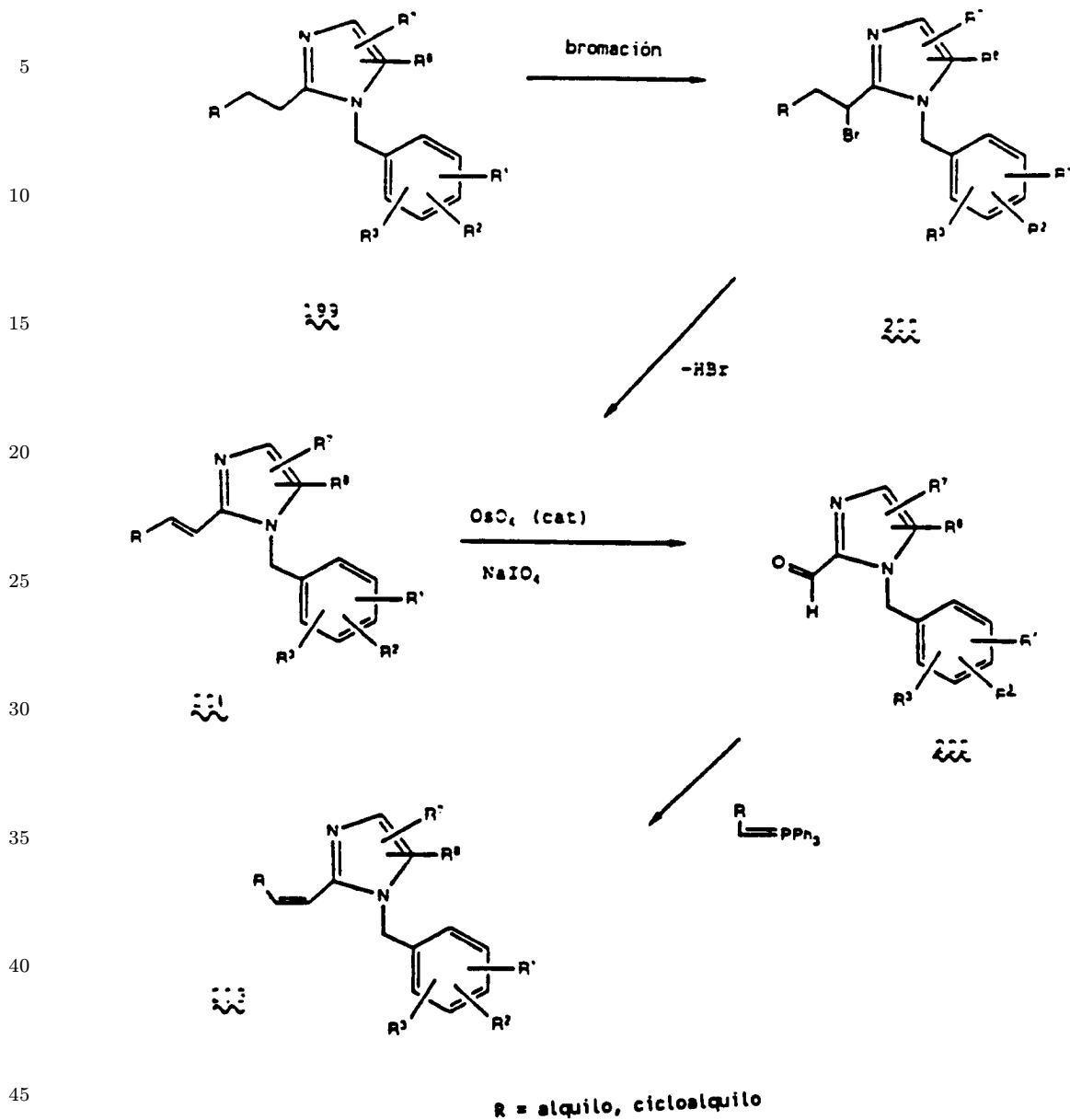


Los 2-alquenilimidazoles (201) se pueden preparar mediante bromación de los 2-alquilimidazoles (199) seguida de eliminación de bromuro de hidrógeno. La bromación se realiza preferentemente mediante irradiación UV durante 1-4 horas del imidazol (199) y N-bromosuccinimida, en un disolvente inerte, tal como tetracloruro de carbono a 25°C. El tratamiento de bromuro intermedio (200) con una base, tal como DBU, trietilamina o t-butóxido de potasio, proporciona los 2-alquenilimidazoles trans (201). Los derivados cis de alquenilo (203) se preparan a partir de los compuestos trans de alquenilo por tratamiento con tetróxido de osmio y peryodato de sodio para proporcionar los aldehídos (202) seguido de una reacción de Wittig.

55

60

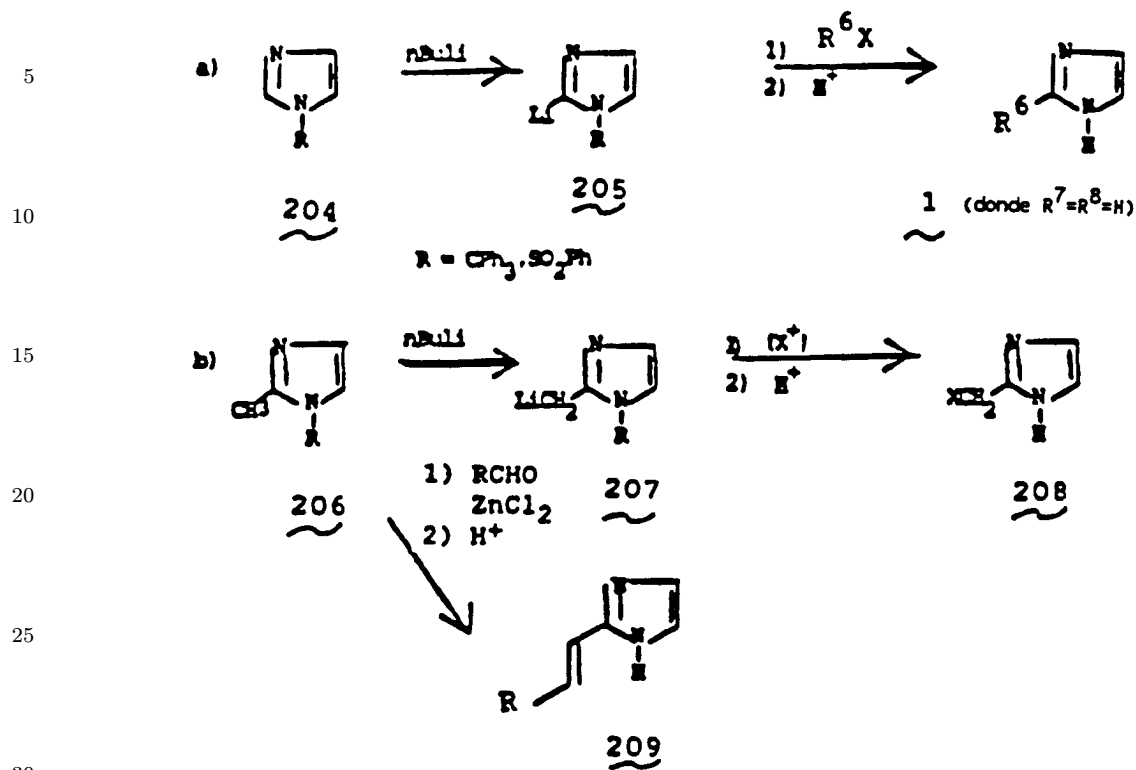
Esquema 29



De forma alternativa, los grupos R⁶ se pueden introducir mediante metalación de un imidazol protegido o 2-metilimidazol protegido seguida de adición de un electrófilo apropiado como se ilustra en el Esquema 30, ecuaciones a) y b). Los productos (alcoholes, ésteres, haluros, aldehídos, alquilos) son adecuados para tratamiento adicional mediante procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica. La metalación de imidazoles se describe en la publicación de K.L. Kirk, *J. Org. Chem.*, **43**, 4381 (1978); R.J. Sundberg, *J. Het. Chem.*, **14**, 517 (1977); J.V. Hay et al., *J. Org. Chem.*, **38**, 4379 (1973); B. Iddon, *Heterocycles*, **23**, 417 (1985):

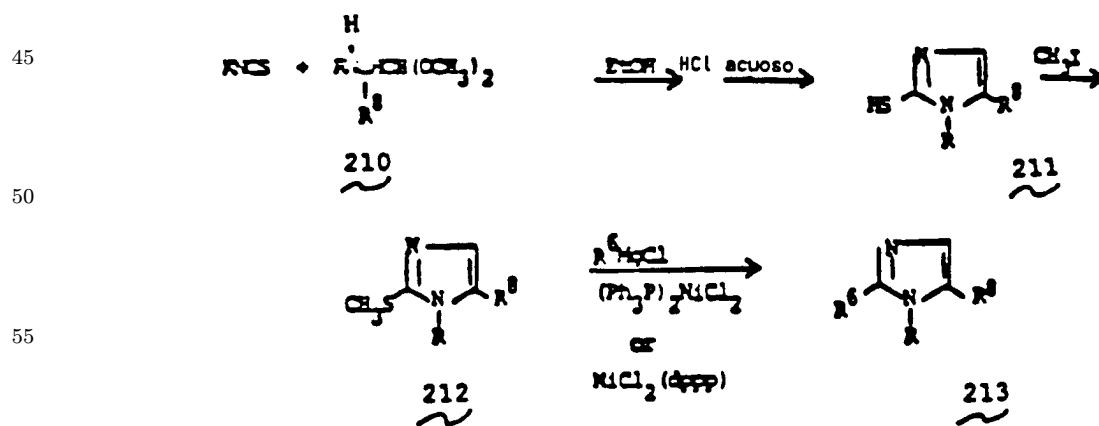
La condensación del 2-metilimidazol y los electrófilos apropiados (ecuación b) con catálisis ácida o base como se describe en la publicación de A.R. Katritzky (Ed.), "Comprehensive Heterocyclic Chemistry", Vol. 5, p. 431, Pergamon Press, N.Y., 1984 proporciona los productos en los que R₆ es alqueno, que son adecuados para tratamiento adicional.

Esquema 30



Se pueden preparar diversos imidazoles 2-sustituídos por reacción de un 2-trimetilsilimidazol protegido con un electrófilo adecuado por el procedimiento descrito por F.H. Pinkerton y S.F. Thames, *J. Het. Chem.*, 9, 67 (1972), que se puede someter a tratamiento adicional en la medida deseada. De forma alternativa, R^6 puede ser introducido también por acoplamiento cruzado catalizado por níquel de reactivos de Grignard con 2-(metiltio)imidazoles (*Esquema 31*) como se describe por E. Wenkert y T.W. Ferreira, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 840, (1982); E. Wenkert et al., *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 637, (1979); y H. Sugimura y H. Takei, *Bull. Chem. Soc. Japan*, 58, 664 (1985). Los 2-(metiltio)imidazoles se pueden producir mediante el procedimiento descrito en la patente alemana n° 2.618.370 y las referencias citadas en la misma.

Esquema 31



Como se muestra en los *Esquemas 32-35*, el tratamiento de R^8 se puede realizar mediante procedimientos descritos en los *Esquemas 3, 28 y 30b* y mediante reacciones de extensión de cadena bien conocida

por los expertos en la técnica en las que R⁸ lleva un grupo funcional terminal reactivo, por ejemplo, OH, halógeno, -CHO, -CO₂R, -CO₂H, -CH=CH₂, -NH₂, -NO₂, -CN-, -C = NH, etc. o mediante reacciones



de degradación tales como conversión de un éster en un ácido o de un alqueno en un aldehído.

Específicamente, el grupo hidroximetilo se puede activar para la reacción de desplazamiento mediante reacción con cloruro de tionilo, PCl₅ o con tetracloruro de carbono/trifenilfosfina para formar un correspondiente derivado de cloro. Mediante una reacción similar, se pueden obtener derivados de bromo y yodo. El grupo hidroximetilo se puede activar también formando los correspondientes derivados de p-toluenosulfonato, metanosulfonato y trifluorometanosulfonato. El grupo hidroxilo se puede convertir en su correspondiente compuesto de flúor mediante diversos agentes de fluoración tales como DAST, como se muestra en el *Esquema 32*.

15

Esquema 32

20

25

30

35

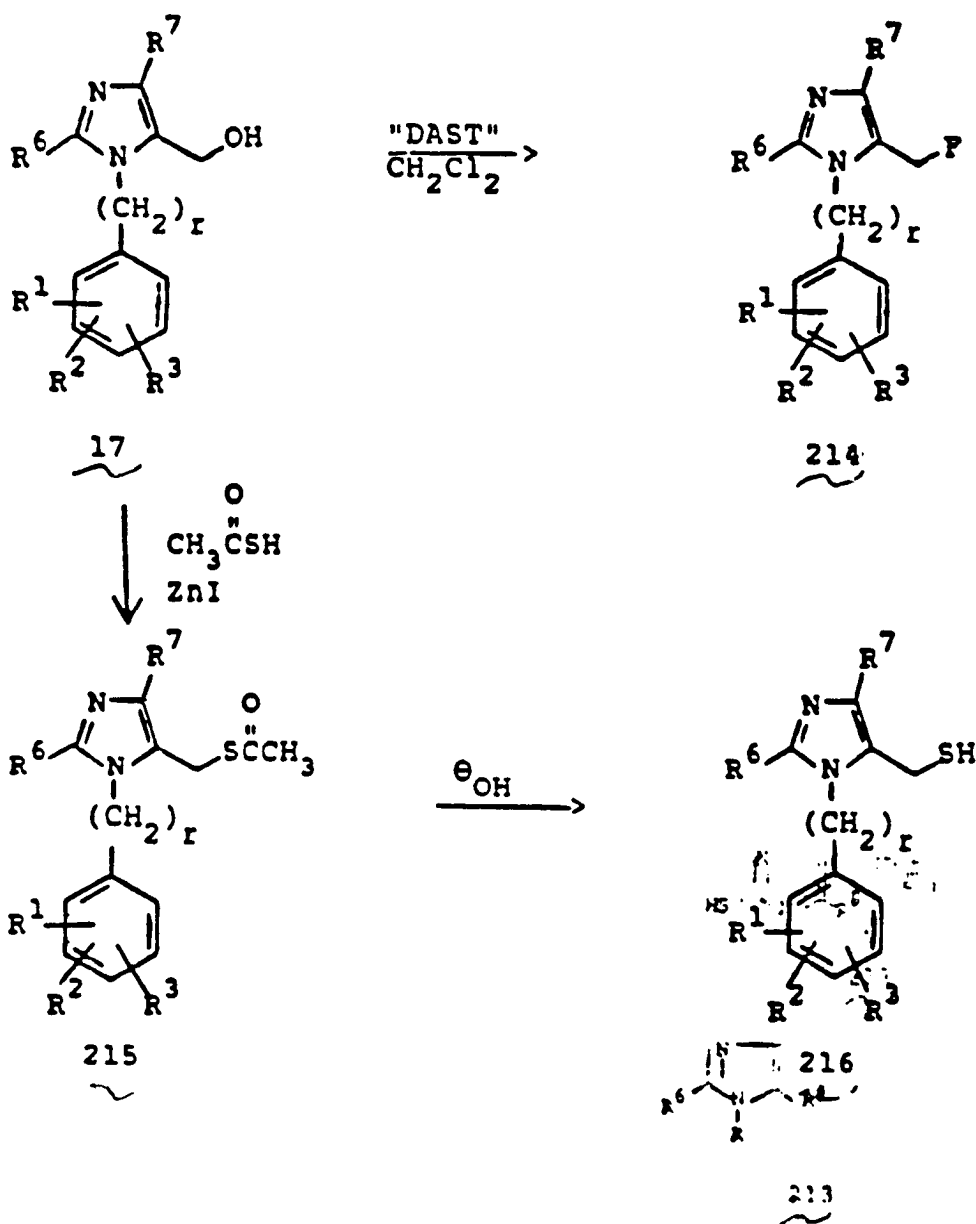
40

45

50

55

60



También, como se muestra en el *Esquema 32*, el grupo hidroxilo se puede convertir en un derivado de ácido tiolacético (215); J. Y. Gauthier, *Tet. Lett.*, 15 (1986), y en un derivado tiol (216) mediante hidrólisis posterior.

5 El grupo hidroximetilo en el compuesto (17) se puede oxidar fácilmente a un grupo aldehído por medio de dióxido de manganeso o nitrato cérico-amónico. El grupo aldehído experimentará reacciones de extensión de cadena tales como las reacciones de Wittig y Wittig-Horner y entrará en reacciones típicas de formación de enlaces carbono-carbono con reactivos de Grignard y de litio así como con compuestos que lleven grupos metileno activados. De forma alternativa, el grupo hidroximetilo se puede oxidar
10 directamente a una funcionalidad ácida que se puede convertir a su vez en derivados de éster y amida. Los ésteres y amidas se pueden preparar directamente a partir de los aldehídos mediante oxidación con dióxido de manganeso en presencia de cianuro de sodio y un alcohol o amina; *J. Am. Chem. Soc.*, 90, 5616 (1968) y *J. Chem. Soc. (C)*, 2355 (1971).

15 Como se muestra en el *Esquema 33*, el cloro en el compuesto (25) se puede desplazar por el anión de malonato de dialquilo para proporcionar el correspondiente derivado de malonato (217). La saponificación de (217) con NaOH (o KOH) proporciona el correspondiente diácido, que se puede descarboxilar para proporcionar el correspondiente derivado de ácido propiónico (218) calentando a 120°C. De forma
20 alternativa, (218) se puede obtener directamente llevando a reflujo (217) con un ácido mineral tal como HCl o ácido sulfúrico. El ácido libre (218) se puede esterificar calentando en un medio de los diversos alcoholes y una cantidad catalítica de ácidos minerales tal como HCl o ácido sulfúrico para proporcionar los correspondientes ésteres (219). De forma alternativa, los ésteres se pueden obtener haciendo reaccionar el ácido libre (218) y los alcoholes correspondientes en presencia de reactivos de acoplamiento tales
25 como DDQ o EEDQ. Una reacción similar con diversas aminas mono-sustituídas y di-sustituídas produce las amidas correspondientes (220). Una reacción similar con diversos mercaptanos produce los tioésteres correspondientes.

30

35

(Ver Esquema en la página siguiente)

40

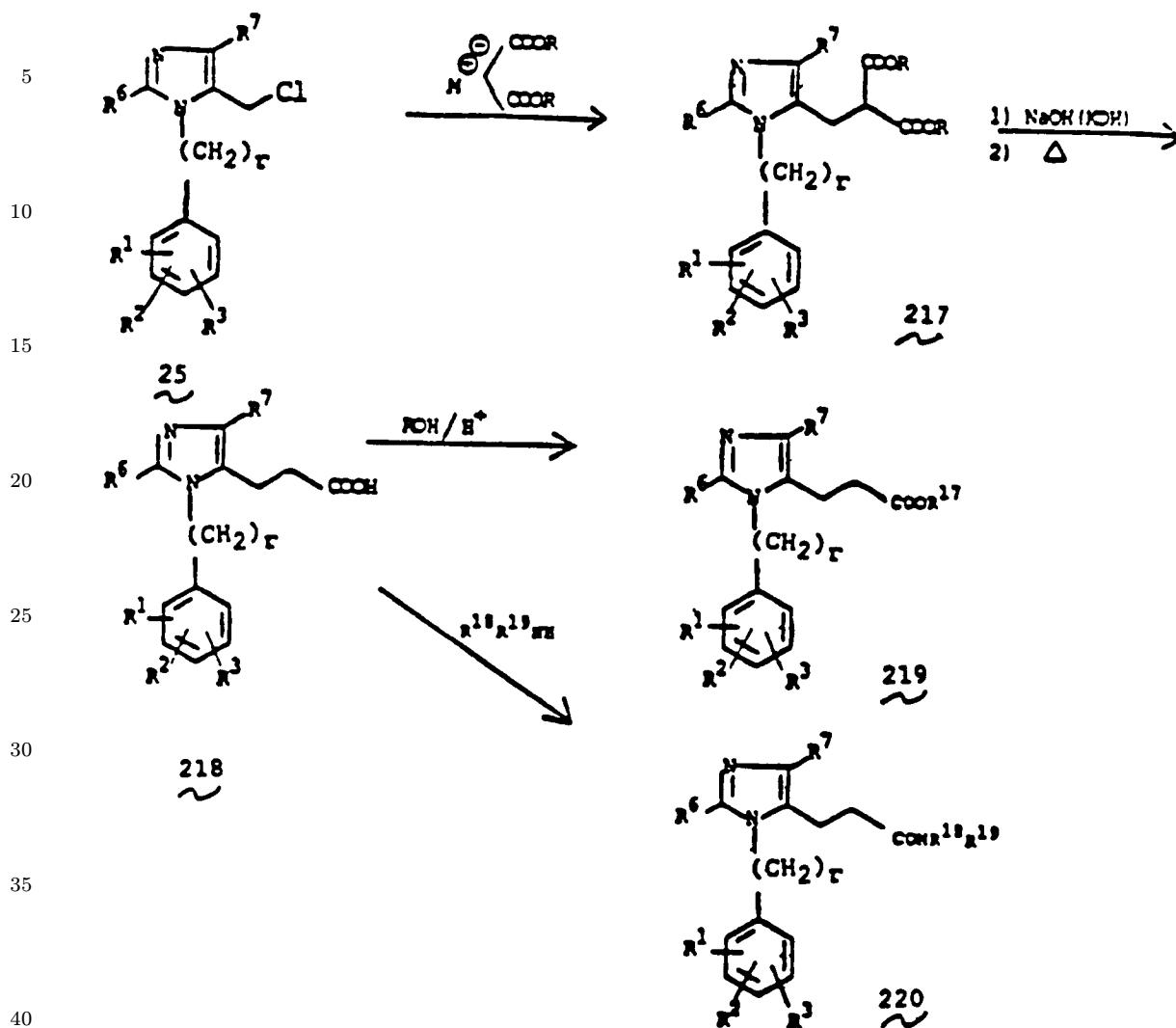
45

50

55

60

Esquema 33



Como se muestra en el *Esquema 34*, el grupo cloro en (25) se puede desplazar por la sal de sodio o la sal de potasio de los alquil-, aril- o arilalquil-mercaptanos para proporcionar los correspondientes derivados de sulfuro (221). El derivado de amina (222) se puede obtener tratando (25) con amoníaco o con las correspondientes aminas mono-sustituidas. De forma alternativa, el grupo cloro se puede desplazar por azida de sodio para proporcionar un producto intermedio de azida, que tras reducción con H_2 sobre un catalizador de metal noble o con un agente reductor, tal como cloruro cromoso, (W. K. Warburton, *J. Chem. Soc.*, 2651 (1961)) produce (222), donde R^{10} y R^{11} son hidrógeno. Esta amina se puede alquilar posteriormente con haluros de alquilo, o se puede alquilar reductivamente con aldehídos y cetonas para proporcionar derivados de alquilo de (222). Las aminas (222) se convierten en los correspondientes carbamatos (224), sulfonamidas (225), amidas (226) o ureas (227) mediante procedimientos estándar ilustrados en el *Esquema 34* y bien conocidos por un experto en la técnica. El compuesto nitro (223) se puede obtener mediante el tratamiento de (25) con nitrito de sodio o nitrito de potasio. El nitrato (228) se puede sintetizar por tratamiento de (25) con $AgNO_3$; A. F. Ferris et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 75, 4078 (1953).

Esquema 34

5

10

15

20

25

30

35

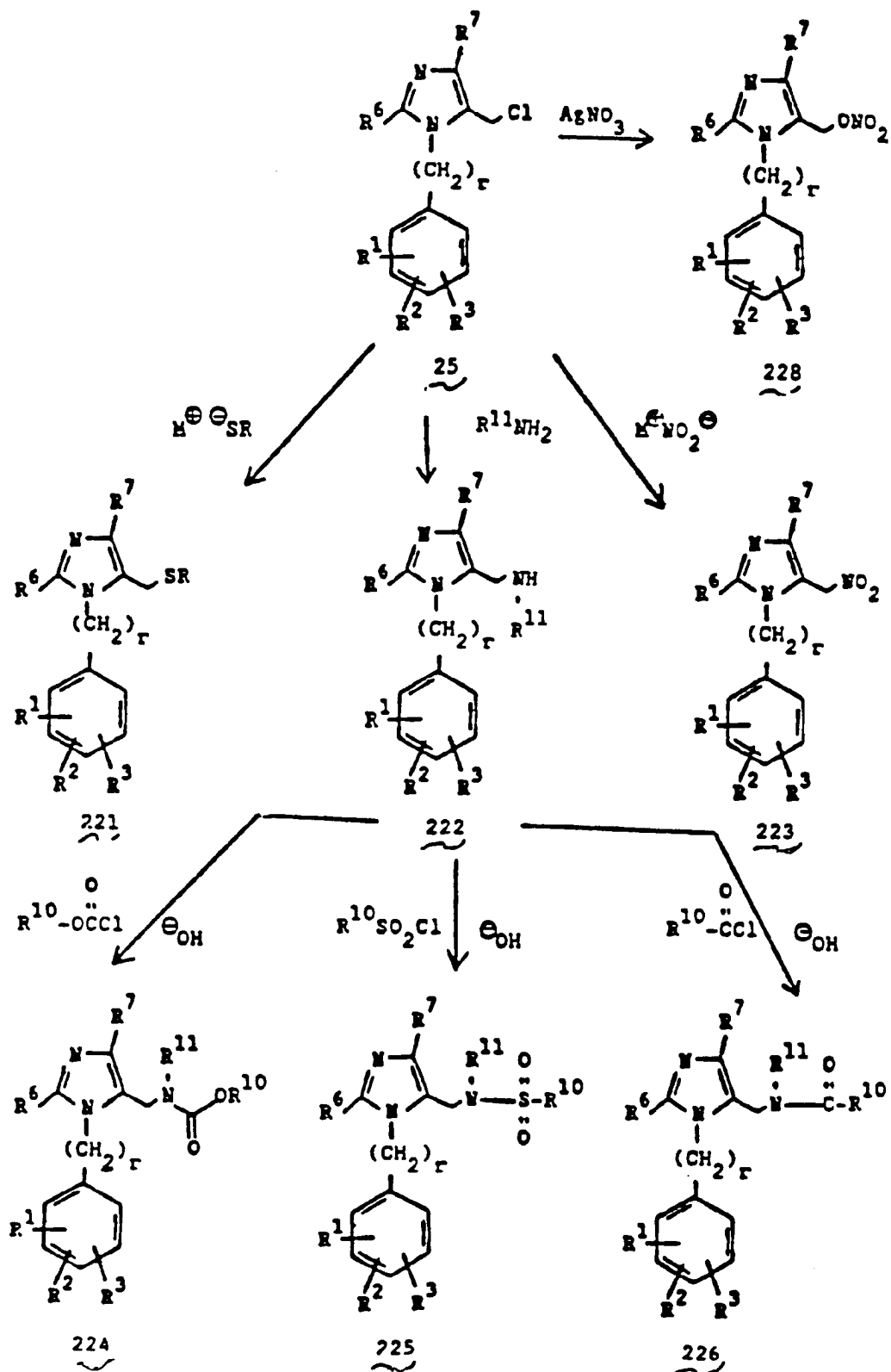
40

45

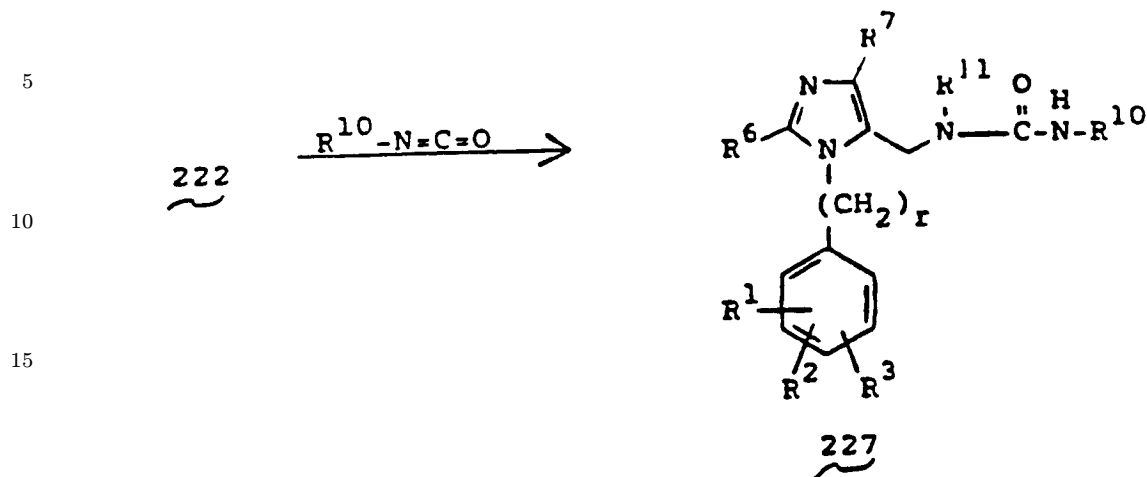
50

55

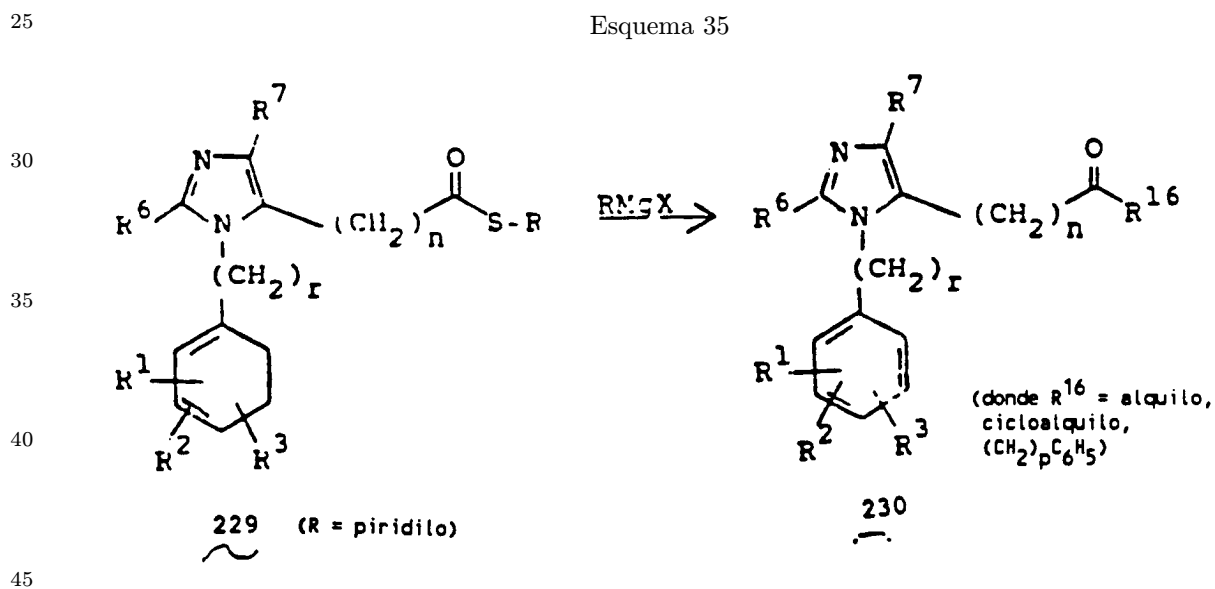
60



Esquema 34 (continuación.)



La reacción entre el éster de tiopiridilo (229) y un reactivo de Grignard adecuado produce las cetonas (230).



Los compuestos de esta invención y su preparación se pueden comprender más en detalle mediante los ejemplos que siguen, que no constituyen una limitación de la invención. En estos ejemplos, salvo que se indique otra cosa, todas las temperaturas están en grados centígrados y las partes y porcentajes están en peso.

Ejemplo 1

Parte A:

Preparación de 2 - butil - 4 - cloro - 1 - (4 - cianobencil) - 5 - hidroximetilimidazol

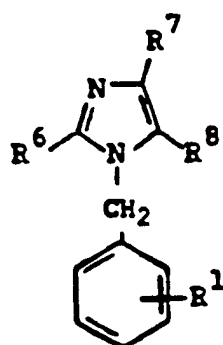
A una solución de 2 - butil - 4 - cloro - 5 - hidroximetilimidazol (preparada como se describe en el documento U.S. 4.355.040; 3,56 g, 40 mmoles, 1 eq.) en 300 ml de metanol se añadió gota a gota una solución recientemente preparada de metóxido de sodio (0,92 g Na, 40 mmoles, 1 eq, en 30 ml de MeOH). Después de agitar durante 0,5 horas, el metanol se separó a vacío y el cristal resultante se disolvió en 100 ml de DMF. A esta mezcla se añadió una solución de α - bromo - p - tolunitrilo (8,60 g, 44 mmoles, 1,1

ES 2 063 734 T3

eq.) en DMF, y la totalidad del contenido se agitó durante una noche bajo N₂ a temperatura ambiente. Seguidamente, se separó el disolvente a vacío y el residuo se disolvió en 300 ml de acetato de etilo y 300 ml de H₂O. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo dos veces con partes de 300 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas se secaron y se evaporaron y el producto en bruto se sometió a cromatografía rápida sobre gel de sílice en hexano/acetato de etilo 1:1 para proporcionar 6,83 g de regioisómero en forma de un sólido blanco; p.f. 92,5 - 98,0°C. RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 7,65 (d, 2H, J = 8Hz); 7,13 (d, 2H, J = 8Hz); 5,30 (s, 2H); 4,46 (s, 2H), 2,49 (t, 2H, J = 7Hz); 1,59 (m, 2H); 1,28 (m, 2H); 0,84 (t, 3H, J = 7Hz). Peso molecular calc. para C₁₆H₁₈N₃OCl: 303,1138. Encontrado: 303,1124.

Una elución continuada proporcionó 3,56 g del segundo regioisómero en forma de un sólido blanco, listado a continuación como la primera entrada en la Tabla 1.

Los productos intermedios mostrados a continuación se prepararon o se podrían haber preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Parte A, utilizando el imidazol apropiadamente sustituido y haluro de bencilo como material de partida.



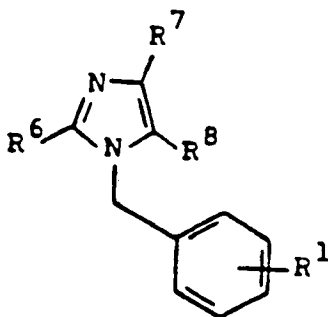
<u>R¹</u>	<u>R⁶</u>	<u>R⁷</u>	<u>R⁸</u>	<u>P.F. (°C)</u>
4 - CN	n - butilo	CH ₂ OH	Cl	98,0 - 100,0
4 - NO ₂	n - butilo	Cl	CH ₂ OH	56,8 - 59,5
4 - NO ₂	n - butilo	CH ₂ OH	Cl	114,5 - 116,5
2 - CN	n - butilo	Cl	CH ₂ OH	93,0 - 95,5

Parte B:

Preparación de 2 - butil - 4 - cloro - 1 - (4 - cianobencil) - 5 - cianometilimidazol

Se hizo gotear lentamente cloruro de tionilo (3,60 ml, 49 mmoles, 5 eq.) en una solución de 2 - butil - 4 - cloro - 1 - (4 - cianobencil) - 5 - hidroximetilimidazol (3,0 g, 9,9 mmoles, 1 eq.) en un mínimo de CHCl₃. La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, después de lo cual el disolvente se separó a vacío y el residuo se puso en suspensión en tolueno (200 ml). El tolueno se separó en el evaporador rotatorio y este procedimiento se repitió de nuevo para separar todas las trazas de cloruro de tionilo. Seguidamente, el cloruro se disolvió en DMSO (mínimo para disolver) y se añadió a una solución de cianuro de sodio (2,90 g, 59 mmoles, 6 eq.) en DMSO (200 ml). La solución se agitó durante una noche bajo N₂ a temperatura ambiente, después de lo cual se añadieron 500 ml de H₂O y la capa acuosa se extrajo tres veces con 300 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas se secaron y se concentraron y el residuo se sometió a cromatografía rápida en hexano/acetato de etilo 4:1 sobre gel de sílice para proporcionar 1,62 g de un sólido amarillo luminoso; p.f. 109,5 - 113,0°C. RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 7,70 (d, 2H, J = 10Hz); 7,12 (d, 2H, J = 10Hz); 3,51 (s, 2H); 2,60 (t, 2H, J = 7Hz); 1,70 (m, 2H); 1,40 (m, 2H); 0,90 (t, 3H, J = 7Hz). El espectro de masas muestra M⁺ = 312/314. Peso molecular calc. para C₁₇H₁₇ClN₄: 312,1139. Encontrado: 312,1126.

Los productos intermedios mostrados a continuación se prepararon, o se podrían preparar, de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Parte B, utilizando el imidazol apropiadamente sustituido y haluro de bencilo como material de partida.



	<u>R¹</u>	<u>R⁶</u>	<u>R⁷</u>	<u>R⁸</u>	<u>P.F. (°C)</u>
	4 - CN	n - butilo	CH ₂ CN	Cl	(aceite) ^a
	4 - NO ₂	n - butilo	Cl	CH ₂ CN	117,0 - 119
	4 - NO ₂	n - butilo	CH ₂ CN	Cl	(aceite) ^b
	2 - CN	n - butilo	Cl	CH ₂ CN	(aceite) ^c
	3 - CN	n - butilo	Cl	CH ₂ CN	(aceite) ^d

^a RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 7,66 (d, 2H, J = 7Hz); 7,12 (d, 2H, 2, J = 7Hz); 5,15 (s, 2H); 3,69 (s, 2H); 2,56 (t, 2H, J = 7Hz), 1,62 (t de t, 2H, J = 7,7Hz); 1,33 (t de q, 2H, J = 7,7Hz); 0,87 (t, 3H, J = 7Hz).

^b RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 8,24 (d, 2H, J = 10Hz); 7,18 (d, 2H, J = 10Hz); 5,20 (s, 2H); 3,67 (s, 2H); 2,55 (t, 2H, J = 7Hz); 1,64 (m, 2H); 1,34 (m, 2H); 0,85 (t, 3H, J = 7Hz).

^c RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 7,80 (d, 1H, J = 10Hz); 7,64 (d de d, 1H, J = 10,10Hz); 7,53 (d de d, 1H, J = 10,10Hz); 6,74 (d, 1H, J = 10Hz); 5,37 (s, 2H); 2,64 (s, 2H); 2,55 (t, 2H, J = 7Hz); 1,67 (m, 2H); 1,34 (m, 2H); 0,85 (t, 3H, J = 7Hz).

^d RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 7,66 (d, 1H, J = 7Hz); 7,54 (d de d, 1H, J = 7Hz); 7,33 (s, 1H); 7,25 (d, 1H, J = 7Hz); 5,25 (s, 2H); 3,56 (s, 2H); 2,61 (t, 2H, J = 7Hz); 1,69 (m, 2H); 1,35 (m, 2H); 0,91 (t, 3H, J = 7Hz).

Parte C:

40 *Preparación de ácido 2 - butil - 1 - (4 - carboxibencil) - 4 - cloroimidazol - 5 - acético*

Se mezclaron 2 - butil - 4 - cloro - 1 - (4 - cianobencil) - 5 - (cianometil) - imidazol (0,5 g) y una solución 1:1 de HCl 12 N/ácido acético glacial (10 ml) y se llevaron a reflujo durante 6 horas. Los disolventes se separaron mediante evaporación rotatoria y los sólidos resultantes se lavaron con isopropanol y se filtraron. Las aguas madres se sometieron a cromatografía rápida sobre gel de sílice en hexano/acetato de etilo 1:1 para proporcionar 60 mg de producto. Una elución adicional de la columna con isopropanol seguida de TLC (cromatografía de capa fina) preparatoria del residuo evaporado proporcionaron 100 mg adicionales de producto. RMN (200 MHz, DMSO - d₆) δ 7,90 (d, 2H, J = 8Hz); 7,12 (d, 2H, J = 8Hz); 5,30 (s, 2H); 3,08 (s, 2H); 2,50 (t, 2H, J = 7Hz); 1,49 (m, 2H); 1,24 (m, 2H); 0,79 (t, 3H, J = 7Hz). Peso molecular calculado para C₁₃H₁₉ClN₂O₄: 350,1033. Encontrado: 350,1066.

55

60

ES 2 063 734 T3

Ejemplo 2

Parte A:

5 Preparación de ácido 2 - butil - 4 - cloro - 1 - (4 - nitrobenzil)imidazol - 5 - acético

Se mezclaron 2 - butil - 4 - cloro - 5 - (cianometil) - 1 - (4 - nitrobenzil)imidazol (7,08 g) 6 una mezcla 1:1 de HCl 12 N y ácido acético glacial (175 ml) y se llevaron a reflujo durante 6 horas. Los disolventes se separaron mediante evaporación rotatoria y seguidamente se añadió agua (300 ml) al residuo. Después de unos pocos minutos, el producto se precipitó y se recogió y secó para proporcionar 7,35 g de un sólido; 10 p.f. 207,0 - 210,0°C. RMN (200 MHz, DMSO - d₆/CDCl₃) δ 8,20 (d, 2H, J = 10Hz); 7,22 (d, 2H, J = 10Hz); 5,28 (s, 2H); 3,42 (s, 2H); 2,52 (t, 2H, J = 7Hz); 1,64 (m, 2H); 1,34 (m, 2H); 0,86 (t, 3H, J = 7Hz): Anal. calc. para C₁₆H₁₈ClN₃O₄; C, 54,63; H, 5,16; N, 11,94. Encontrado: C, 54,52; H, 5,05; N, 12,21.

15

Parte B:

Preparación de 2 - butil - 4 - cloro - 1 - (4 - nitrobenzil)imidazol - 5 - acetato de metilo

20 Se mezclaron ácido 2 - butil - 4 - cloro - 1 - (4 - nitrobenzil)imidazol - 5 - acético (7,35 g, 20,9 mmoles, 1 eq.); HCl 3,1 M en dioxano (34,0 ml, 105,4 mmoles, 5 eq.) y 100 ml de metanol y se llevaron a reflujo durante 7,5 horas. Los disolventes se separaron mediante evaporación rotatoria y el residuo se recogió en cloruro de metileno y NaOH 1 N (300 ml cada vez). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó dos veces más con NaOH 1 N (300 ml cada vez), se secaron y se concentraron para proporcionar 5,43 g de un sólido rosa luminoso; p.f. 97,5 - 100,0°C. RMN (200 MHz, DMSO - d₆) δ 8,23 (d, 2H, J = 9Hz); 7,33 (d, 2H, J = 9Hz); 5,50 (s, 2H); 3,73 (s, 2H); 3,40 (s, 3H); 2,66 (t, 2H, J = 7Hz); 1,53 (m, 2H); 1,22 (m, 2H); 0,76 (t, 3H, J = 7Hz). Peso molecular calculado para C₁₇H₂₀N₃O₄Cl: 365,1140. Encontrado: 365,1158.

25

30 Se preparó también 2 - butil - 5 - cloro - 1 - (4 - nitrobenzil) - imidazol - 5 - acetato de metilo mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 2 parte B a partir de ácido 2 - butil - 5 - cloro - 1 - (4 - nitrobenzil)imidazol - 5 - acético. RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 8,23 (d, 2H, J = 10Hz); 7,20 (d, 2H, J = 10Hz); 5,21 (s, 2H); 3,75 (s, 3H); 3,67 (s, 2H); 2,58 (t de t, 2H, J = 7Hz); 1,32 (q de t, 2H, J = 7Hz); 0,86 (t, 3H, J = 7Hz). Peso molecular calculado para C₁₇H₂₀ClN₃O₄; 365,1142. Encontrado 365,1132.

35

Parte C:

2 - Butil - 4 - cloro - 1 - (4 - aminobenzil) - imidazol - 5 - acetato de metilo

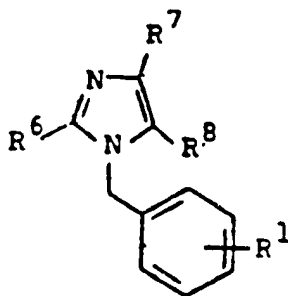
40 Una mezcla de 2 - butil - 4 - cloro - 1 - (4 - nitrobenzil)imidazol - 5 - acetato de metilo (5,00 g, 13,7 mmoles, 1 eq.), hierro (2,67 g, 47,8 mmoles, 3,5 eq.), ácido acético glacial (5,47 ml, 95,3 mmoles, 7 eq.) y metanol (250 ml) se levó a reflujo durante 5,5 horas. El disolvente se separó por evaporación rotatoria. El residuo se diluyó con agua (300 ml) y se extrajo cinco veces con partes de 300 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas se secaron y se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía rápida en 75:25 de hexano/acetato de etilo sobre gel de sílice para proporcionar 4,53 g de un aceite amarillo dorado que 45 cristalizó después de permanecer en reposo durante varios días. RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 6,72 (d, 2H, J = 7Hz); 6,60 (d, 2H, J = 7Hz); 4,99 (s, 2H); 3,61 (s, 3H); 3,47 (s, 2H); 2,60 (t, 2H, J = 7Hz); 1,68 (m, 2H); 1,35 (m, 2H); 0,86 (t, 3H, J = 7Hz). El espectro de masas muestra M⁺ = 335/337. Peso molecular cal. para C₁₇H₂₂N₃O₂Cl: 335,1400. Encontrado: 335,1407.

50

Los siguientes productos intermedios se prepararon mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Parte C de los correspondientes productos intermedios nitro:

55

60



5

10

15

<u>R¹</u>	<u>R⁶</u>	<u>R⁷</u>	<u>R⁸</u>	<u>P.F. (°C)</u>
4 - NH ₂	n - butilo	CH ₂ CO ₂ CH ₃	Cl	(aceite) ^a
4 - NH ₂	n - butilo	Cl	OCOCH ₃	(aceite) ^b
4 - NH ₂	n - butilo	Cl	CH ₂ OH	(aceite) ^c

20

^a RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 6,85 (d, 2H J = 7Hz); 6,63 (d, 2H, J = 7Hz); 4,95 (s, 2H); 3,69 (s, 3H); 2,57 (t, 2H, J = 7Hz); 1,59 (t, de t, 2H, J = 7,7Hz); 1,30 (t, de q, 2H, J = 7,7Hz); 0,86 (t, 3H, J = 7Hz).

25

^b RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 6,74 (d, 2H, J = 10Hz); 6,60 (d, 2H, J = 10Hz); 4,97 (s, 2H); 4,95 (s, 2H); 3,56 (t, 2H, J = 7Hz); 1,86 (s, 3H); 1,64 (t de t, 2H, J = 7,7Hz); 1,33 (t de q, 2H, J = 7,7Hz); 0,85 (t, 3H, J = 7Hz).

30

Parte D:

Preparación de 2 - butil - 1 - [4 - (2 - carboxibenzamido) bencil] - 4 - cloro - imidazol - 5 - acetato de metilo

35

Una solución de cloroformo (10 ml) de 2 - butil - 4 - cloro - 1 - (4 - aminobencil)imidazol - 5 - acetato de metilo (500 mg, 1,5 mmoles, 1 eq.) se mezcló con una solución de cloroformo (10 ml) de anhídrido ftálico (221 mg, 1,5 mmoles, 1, eq.). Después de cinco minutos de agitación a temperatura ambiente, comenzó a precipitar producto. Después de 24 horas, el producto se filtró, se lavó con una cantidad de mínima de CHCl₃ y se secó para proporcionar 400 mg de un sólido blanco. Después de alguna evaporación, las aguas madres produjeron 220 mg adicionales de producto, cantidades ambas que tenían puntos de fusión idénticos; p.f. 109,5 - 112,5°C. RMN (200 MHz, DMSO - d₆) δ 10,37 (s, 1H); 7,85 (d, 2H, J = 8Hz); 7,71 - 7,50 (m, 5H); 6,96 (d, 2H, J = 10Hz); 5,12 (s, 2H); 3,60 (s, 2H); 3,49 (s, 3H); 2,55 (t, 2, J = 7Hz); 1,52 (m, 2H); 1,27 (m, 2H); 0,83 (t, 3H, J = 7Hz). El ácido carboxílico se podría titular con NaOH 1,000 N para formar la sal de sodio. El espectro de masas de alta resolución muestra M - 18 (pérdida de H₂O).
45 Peso molec. calc. para C₂₅H₂₆ClN₃O₅: 465,1455. Encontrado: 465,1440.

Ejemplo 3

Parte A:

50

Preparación de ácido 2 - butil - 5 - cloro - 1 - (4 - nitrobencil)imidazol - 4 - acético

55

Se convirtió 2 - butil - 5 - cloro - 4 - cianometil - 1 - (4 - nitrobencil)imidazol (4,48 g) en el correspondiente ácido carboxílico mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Parte A. No precipitó ningún producto tras la adición de agua (300 ml) hasta que el pH se elevó a aproximadamente 3 con hidróxido de amonio concentrado para liberar el imidazol de su sal de HCl. Los sólidos precipitados eran amorfos y se utilizó acetato de etilo (5 x 300 ml) para extraer el producto. Las capas orgánicas se secaron y se concentraron para proporcionar 3,93 g de un sólido amarillo. Una recrystalización en hexano/acetato de etilo proporcionó 3,06 g de un sólido blanco; p.f. = 138,0 - 139,5°C. RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 8,25 (d, 2H, J = 10Hz); 7,21 (d, 2H, J = 10Hz); 5,23 (s, 2H); 3,30 (s, 2H); 2,63 (t, 2H, J = 7Hz); 1,63 (t de t, 2H, J = 7,7Hz); 1,32 (t de q, 2H, J = 7,7Hz); 0,87 (t, 3H, J = 7Hz). Anal. calc. para C₁₆H₁₈ClN₃O₄; C, 54,63; H, 5,16; N, 11,94. Encontrado: C, 54,75; H, 5,29; N, 12,14.

60

ES 2 063 734 T3

Parte B:

Preparación de 2 - butil - 1 - [4 - (2 - carboxibenzamido) bencil] - 5 - cloro - imidazol - 4 - acetato de metilol

5 Se transformó ácido 2 - butil - 5 - cloro - 1 - (4 - nitrobencil) imidazol - 4 - acético (Parte A) en 2 - butil - 1 - [4 - (2 - carboxibenzamido) bencil] - 5 - cloroimidazol - 4 - acetato de metilo; p.f. 150,5 - 152,5°C mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 2. RMN (200 MHz, DMSO - d₆) δ 13,00 (ancha, 1H); 10,40 (s, 1H); 7,87 (d, 1H, J = 8Hz); 7,67 (d, 2H, J = 8Hz); 7,71 - 7,52 (m, 3H); 7,02 (d, 2H, J = 8Hz); 5,13 (s, 2H); 3,61 (s, 3H); 3,52 (s, 2H); 2,59 (t, 2H, J = 7Hz); 2,53 (t de t, 2H, J = 7,7Hz); 1,28 (t de q, 2H, J = 7,7Hz); 0,82 (t, 3H, J = 7Hz). Peso molec. calc. para C₂₅H₂₆ClN₃O₅·H₂O: 465,1455. Encontrado: 465,1460.

Ejemplo 4

15 Parte A:

Preparación de 2 - n - butil - 4 - cloro - 5 - metoxi - metil - 1 - (4 - nitrobencil)imidazol

20 Se mezclaron 2 - n - butil - 4 - cloro - 5 - hidroximetil - 1 - (4 - nitrobencil)imidazol (10,5 g, 32,4 mmoles, 1 eq.), ácido sulfúrico conc. (26 ml) y metanol (300 ml) y se llevaron a reflujo durante una noche. El disolvente se separó a vacío y el residuo se recogió en agua (aproximadamente 300 ml). El pH se ajustó a 5 con NaOH 1 N y seguidamente esta parte acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 250 ml). Las capas orgánicas se recogieron, se secaron (MgSO₄) y el disolvente se separó a vacío para producir 11,57 g de un aceite ámbar. RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 8,22 (d, 2H; J = 8Hz); 7,15 (d, 2H, J = 8Hz); 5,26 (s, 2H); 4,25 (s, 2H); 3,23 (s, 3H); 2,52 (t, 2H, J = 7Hz); 1,64 (t de t, 2H, J = 7,7Hz); 1,28 (t de q, 2H, J = 7,7Hz); 0,81 (t, 3H, J = 7Hz). Anal. calc. para C₁₆H₂₀ClN₃O₃·(H₂O)_{0,5}: C, 55,41; H, 6,10; Cl, 10,22. Encontrado: C, 55,21; H, 6,22; Cl, 9,92.

Parte B:

30 *Preparación de 1 - (4 - aminobencil) - 2 - n - butil - 4 - cloro - 5 - (metoximetil)imidazol*

A una solución de 2 - n - butil - 4 - cloro - 5 - metoximetil - 1 - (4 - nitrobencil)imidazol (11,22 g) en metanol (100 ml) bajo N₂ se le añadió cuidadosamente 1,0 g de paladio al 10% sobre carbono. Seguidamente, se hizo burbujear gas hidrógeno a través de la solución durante 4 horas. La solución se filtró a través de Celite^R y el disolvente se separó a vacío para producir 9,23 g de un aceite ámbar. RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 7,99 (s, 1H); 6,78 (d de d, 4H, J = 5,5Hz); 5,05 (s, H); 4,24 (s, 2H); 3,27 (s, 3H); 2,59 (t, 2H, J = 7Hz); 1,62 (t de t, 2H, J = 7,7Hz); 1,32 (t de q, 2H, J = 7,7Hz); 0,84 (t, 3H, J = 7Hz). Peso molec. calc. para C₁₆H₂₃ClN₃O; 307,1451. Encontrado: 307,1460.

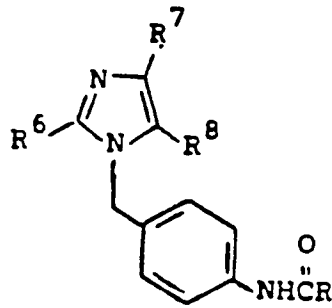
40 Parte C:

Preparación de 2 - butil - 1 - [4 - (2 - carboxibenzamido) bencil] - 4 - cloro - 5 - (metoximetil)imidazol

45 Se preparó el compuesto anterior a partir de 1 - (4 - aminobencil - 2 - n - butil - 4 - cloro - 5 - (metoximetil)imidazol (3,00 g, 9,7 mmoles, 1 eq.) y anhídrido ftálico (1,44 g, 9,7 mmoles, 1 eq.) utilizando el procedimiento del Ejemplo 2, Parte D. El tratamiento produjo 1,71 g de un polvo blanco apagado, que se lavó con acetonitrilo. El material insoluble se filtró y se secó para producir 1,17 g de un polvo blanco; p.f. 165 - 5,166,5°C. RMN (200 MHz, DMSO - d₆) δ 13,01 (m, 1H); 10,39 (s, 1H); 7,87 (d, 1H, J = 7Hz); 7,75 - 7,46 (m, 5H); 7,03 (d, 2H, J = 8Hz); 5,16 (s, 2H); 4,30 (s, 2H); 3,20 (s, 3H); 2,54 (t, 2H, J = 7Hz); 1,54 (t de t, 2H, J = 7,7Hz); 1,30 (t de q, 2H, J = 7,7Hz); 0,83 (t, 3H, J = 7Hz). Anal. calc. para C₂₄H₂₆ClN₃O₄: C, 63,22; H, 5,75; Cl, 7,78. Encontrado: C, 63,54; H, 5,76; Cl, 7,58.

55 Los Ejemplos 5 - 18 mostrados en la Tabla 1 se prepararon o se podrían haber preparado mediante los procedimientos descritos en los Ejemplos 2 - 4 a partir del derivado de anilina apropiadamente sustituido y un anhídrido o cloruro ácido adecuado. Se pueden utilizar otros disolventes, tales como benceno o acetato de etilo, para sustituir el cloroformo.

Tabla 1



5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

<u>Ej.</u> <u>No.</u>	<u>R</u>	<u>R⁶</u>	<u>R⁷</u>	<u>R⁸</u>	<u>P.F. (°C)</u>
5		n-butilo	Cl	CH ₂ CO ₂ CH ₃	(aceite) ^g
6		n-butilo	Cl	CH ₂ CO ₂ CH ₃	138.0-141.0
7		n-butilo	Cl	CH ₂ CO ₂ CH ₃	184.0-186.0
8		n-butilo	Cl	CH ₂ CO ₂ CH ₃	169.0-170.5
9		n-butilo	Cl	CH ₂ CO ₂ CH ₃	172.0-173.5

Tabla 1 (continuación)

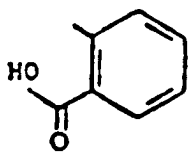
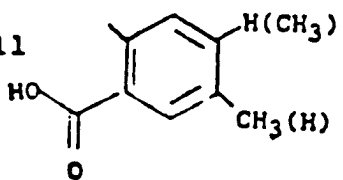
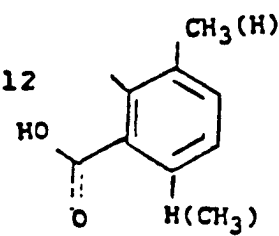
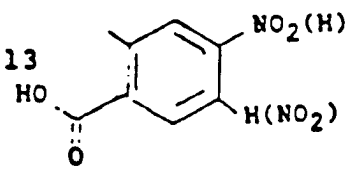
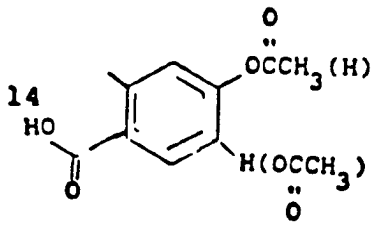
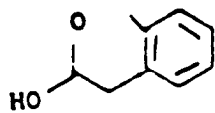
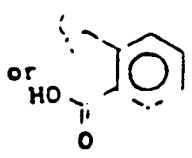
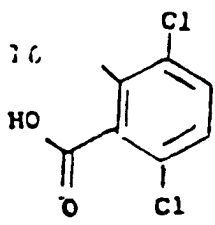
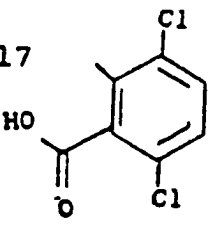
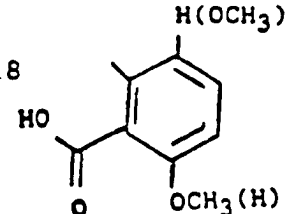
Ej.	<u>no</u>	<u>R</u>	<u>R⁶</u>	<u>R⁷</u>	<u>R⁸</u>	<u>P.F.(°C)</u>
5						
10	10		n-butilo	Cl	$\text{CH}_2\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CCH}_3$	140.0-144.5
15	11		n-butilo	Cl	$\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	129-131
20						
25	12		n-butilo	Cl	$\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	119-121
30						
35	13		n-butilo	Cl	$\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	148-151
40						
45	14		n-butilo	Cl	$\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	159-160
50						
55	15		n-butilo	Cl	$\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	175-176
60						

Tabla 1 (continuación)

Ej. n ^o	R	R ⁶	R ⁷	R ⁸	P.F. (°C)
16		n-butilo	Cl	CH ₂ CO ₂ CH ₃	199.0-200.0
	(sal de DCHA)				
17		n-butilo	Cl	CH ₂ OCH ₃	173.5-177.0
18		n-butilo	Cl	CH ₂ CO ₂ CH ₃	151-153

^a RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 9,48 (ancha, 1H); 7,87 - 7,61 (m, 2H); 7,5 - 7,04 (m, 8H); 6,69 (d, 2H; J = 9Hz); 4,98 (s, 2H); 3,45 (s, 3H); 3,40 (s, 2H); 2,56 (m, 2H); 1,48 (m, 2H); 1,26 (m, 2H); 0,72 (t, 3H, J = 7Hz).

Ejemplo 19

Preparación de 2 - butil - 4 - cloro - 5 - hidroximetil - 1 - (4 - carboxibenil)imidazol

Se preparó el compuesto del título a partir de 2 - butil - 4 - cloro - 5 - hidroximetil - 1 - (4 - ciano-bencil)imidazol mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Parte A. RMN (200 MHz, CDCl₃ + DMSO - d₆) δ 7,96 (d, 2H, J = 8Hz); 7,13 (d, 2H, J = 8Hz); 5,33 (s, 2H); 4,40 (s, 2H); 2,50 (t, 2H; J = 7Hz); 1,57 (t de t, 2H, J = 7,7Hz); 1,27 (t de q, 2H, J = 7,7Hz); 0,85 (t, 3H, J = 7Hz).

Ejemplo 20

Preparación de 5 - acetoximetil - 2 - butil - 1 - (4 - carboxibenil) - 4 - cloroimidazol

Se mezclaron 2 - butil - 1 - (4 - carboxibenil) - 4 - cloro - 5 - (hidroximetil)imidazol (2,00 g, 6,2 mmoles, 1 eq.), anhídrido acético (1,46 ml, 15,5 mmoles, 2,5 eq.), trietilamina (2,59 ml, 18,6 mmoles, 3 eq.) y THF (50 ml) y se agitó durante 3 días. Se añadió agua (200 ml) a la solución y la mezcla se agitó durante 0,5 horas. El pH se rebajó a 5 con HCl conc. y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas se secaron (MgSO₄) y se concentraron para proporcionar 2,47 g de un aceite marrón. Este producto (2,16 g) se disolvió en un mínimo de acetato de etilo y se añadió dicitclohexilamina (DCHA) (1,18 m, 1 eq.) y se mezcló. La solución se dejó evaporar lentamente durante una noche. La sal de DCHA así obtenida (1,43 g) se recogió posteriormente en acetato de etilo (100 ml) y se lavó con HCl 1 N (3 x 100 ml) y seguidamente con salmuera. La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró para proporcionar un aceite amarillo (670 mg). RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 8,09 (d, 2H, J = 10Hz); 7,05 (d, 2H, J = 10Hz); 5,20 (s, 2H); 4,98 (s, 2H); 2,58 (t, 2H, J = 7Hz); 1,82 (t de t, 2H, J = 7,7Hz); 1,33 (t de q, 2H, J = 7,7Hz); 0,86 (t, 3, J = 7Hz). Anal. calc. para C₁₈H₂₁ClN₂O₄: C, 59,26; H, 5,80; N, 7,68.

ES 2 063 734 T3

Encontrado: C, 58,89; H, 6,17; N, 7,39. Peso molec. calc. para $C_{18}H_{21}ClN_2O_4$: 364,120. Encontrado: 364,1167.

Ejemplo 21

5

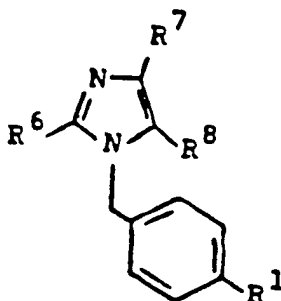
Preparación de 2 - butil - 4 - cloro - 1 - [4 - (trifluorometilsulfonamido) bencil]imidazol - 5 - acetato de metilo

Se hizo gotear una solución de anhídrido trifílico (0,88 ml, 5,2 mmoles, 1 eq.) en cloruro de metileno (5 ml) en una solución de 2 - butil - 1 - (4 - aminobencil) - 4 - cloroimidazol - 5 - acetato de metilo (1,74 g, 5,2 mmoles, 1 eq.) y trietilamina (1,44 ml, 10,4 mmoles, 2 eq.) en 20 ml de cloruro de metileno a - 78°C. La solución se mantuvo a - 78°C durante 1 hora, después de lo cual se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 24 horas, la reacción se sofocó con agua (100 ml) y el pH se ajustó a 5 con HCl conc. y la parte acuosa se extrajo con cloruro de metileno (5 x 100 ml). Las capas orgánicas se secaron ($MgSO_4$), se concentraron y el residuo se sometió a cromatografía rápida en hexano/acetato de etilo 1:1 sobre gel de sílice. El producto cristalino que se formó en la solución 1:1 de hexano/acetato de etilo, mientras se aplicaba el producto en bruto a la columna, se aisló (1,03 g). La cromatografía de las aguas madres produjo 1,03 g adicionales del compuesto del título en forma de un sólido blanco, p.f. 154,0 - 157,0°C. El producto se pudo someter a titulación con 1 equivalente de NaOH 1,000 N. RMN (200 MHz, $CDCl_3$) δ 7,32 (d, 2H, J = 10Hz); 6,91 (d, 2H, J = 10Hz); 5,15 (s, 2H); 3,62 (s, 3H); 3,46 (s, 2H); 2,55 (t, 2H, J = 7Hz); 1,56 (m, 2H); 1,26 (m, 2H); 0,72 (t, 3H, J = 7Hz). Peso molec. calc. para $C_{18}H_{21}N_3O_4SF_3Cl$: 467,0890. Encontrado: 467,0872.

Los Ejemplos 22 - 25 en la *Tabla 2* se prepararon o se podrían haber preparado mediante el procedimiento descrito en el ejemplo anterior empleando el 1 - (aminobencil) - imidazol apropiadamente sustituido, que en algunos casos va seguido por la hidrólisis de ésteres bien conocida por un experto en la técnica.

Tabla 2

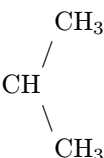
30



35

40

45

<u>Ej. n°</u>	<u>R¹</u>	<u>R⁶</u>	<u>R⁷</u>	<u>R⁸</u>	<u>P.F. (°C)</u>
22	NHSO ₂ CF ₃	n - butilo	Cl	CH ₂ OH	
23	NHSO ₂ CF ₃	n - butilo	Cl	CH ₂ OCH ₃	
24	NHSO ₂ CF ₃	n - butilo	Cl	CH ₂ OCH ₂ 	
25	NHSO ₂ CF ₃	n - butilo	Cl	CH ₂ CO ₂ H	(aceite) ^a

55

^a RMN (200 MHz, $CDCl_3$) δ 7,29 (d, 2H, J = 10Hz); 6,64 (d, 2H, J = 10Hz); 5,11 (s, 2H); 3,45 (s, 2H); 2,56 (t, 2H, J = 7Hz); 1,60 (m, 2H); 1,30 (m, 2H); 0,85 (t, 3H; J = 7Hz).

60

Ejemplo 26

Preparación de 2 - butil - 4 - cloro - 5 - [(1H - tetrazol - 5 - il)metil] - 1 - [3 - (1H - tetrazol - 5 - il)bencil]imidazol

5

Se mezclaron 2 - butil - 4 - cloro - 1 - (3 - cianobencil) - 5 - (cianometil)imidazol (2,00 g, 6,4 mmoles, 1 eq.); cloruro de amonio (0,91 g, 17 mmoles, 2,7 eq.); azida de sodio (1,11 g, 17 mmoles, 2,7 eq.) y DMF (25 ml) y se agitó a 80°C durante 24 horas. La mezcla se filtró y el disolvente se separó mediante evaporación rotatoria. El residuo se disolvió en agua (100 ml) y cloruro de metileno (100 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo de nuevo con cloruro de metileno (2 x 100 ml). Seguidamente, la parte acuosa se acidificó con HCl conc. hasta pH 3. El sólido que precipitó se recogió y se secó para proporcionar 560 mg del compuesto del título en forma de un sólido color castaño; p.f. 254°C (oscurecimiento) - 258°C. Seguidamente, el producto se sometió a titulación con HaOH 1,000 N, mostrando la presencia de exactamente dos funcionalidades ácidas. RMN (200 MHz, DMSO - d₆) δ 8,79 (d, 1H, J = 7Hz); 7,69 (s, 1H); 7,53 (t, 1H, J = 7Hz); 7,10 (d, 1H, J = 7Hz); 5,37 (s, 2H); 4,23 (s, 2H); 2,57 (t, 2H, J = 7Hz); 1,53 (t de t, 2H, J = 7Hz); 1,27 (t de q, 2H, J = 7Hz); 0,80 (t, 3H, J = 7Hz); Anal. calc. para C₁₇H₁₉ClN₁₀: C, 51,19; H, 4,80. Encontrado: C, 51,04; H, 4,69.

Ejemplo 27

20

Preparación de 2 - butil - 4 - cloro - 5 - [(1H - tetrazol - 5 - il)metil] - 1 - [4 - (1H - tetrazol - 5 - il)bencil]imidazol

Se preparó el compuesto del título a partir de 2 - butil - 4 - cloro - 1 - (4 - cianobencil) - 5 - (cianometil)imidazol mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 26; p.f. 228 (oscuro), 229,0 - 230°C. Una titulación con NaOH 1,000 N mostró la presencia de exactamente dos funcionalidades ácidas. RMN (200 MHz, DMSO - d₆) δ 7,95 (d, 2, J = 7Hz); 7,13 (d, 2, J = 7Hz); 5,34 (s, 2); 4,23 (s, 2); 2,53 (t, 2, J = 7Hz); 1,50 (t de t, 2, J = 7,7Hz); 1,26 (t de q, 2, J = 7Hz); 0,79 (t, 3, J = 7Hz); IR 3420 ancha, 1930 ancha, 740 cm⁻¹. Peso molec. calc. para C₁₃H₁₉ClN₁₀: 398,1428. Encontrado: 398,1509.

30

Ejemplo 28

Preparación de 2 - butil - 4 - cloro - 5 - hidroximetil - 1 - (4 - N - ftalimidobencil)imidazol

Se hizo gotear 1 - (4 - aminobencil) - 2 - butil - 4 - cloro - 5 - (hidroximetil)imidazol (1,00 g, 3,4 mmoles, 1 eq.) en 20 ml de cloruro de metileno en una solución agitada de cloruro de ftaloilo (0,49 ml, 3,4 mmoles, 1 eq.), trietilamina (0,95 ml, 6,82 mmoles, 2 eq.) y cloruro de metileno (500 ml). Después de 11 días, el disolvente se separó mediante evaporación rotatoria y el residuo se sometió a cromatografía rápida en hexano/acetato de etilo 1:1 sobre gel de sílice para proporcionar 240 mg del compuesto del título en forma de un sólido vítreo amarillo luminoso; p.f. 65,0 - 73,5°C. RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (solamente los picos llave) 7,97 (m, 2H); 7,79 (m, 2H); 7,43 (d, 2, J = 10Hz); 7,11 (d, 2H, J₁ = 10Hz) 4,50 (s, 2H); 2,57 (t, 2H, J = 7Hz); 1,67 (m, 2H); 1,34 (m, 2H); 0,87 (t, 3H, J = 7Hz); Peso molec. calc. para C₂₃H₂₂ClN₃ O₃: 423,1349. Encontrado: 423,1324.

Ejemplo 29

Preparación de 2 - butil - 4 - cloro - 1 - (4 - N - ftalimidobencil)imidazol - 5 - acetato de metilo

Se pusieron a reflujo 2 - butil - 1 - [4 - (2 - carboxibenzamido) benzil] - 4 - cloroimidazol - 5 - acetato de metilo (1,00 g), metanol (50 ml) y 3,6 ml de HCl 3,1 N en dioxano durante 6 días. El disolvente se separó a vacío y el residuo se recogió en acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica se lavó con NaOH 1 N (2 x 200 ml) y salmuera (1 x 100 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía rápida sobre gel de sílice en hexano/acetato de etilo 75:25 para proporcionar 400 mg de un aceite que se cristalizó, en su caso; p.f. 141,5 - 143,0°C. RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 7,92 (m, 2H); 7,80 (m, 2H); 7,43 (d, 2H, J = 10Hz); 7,08 (d, 2H, J = 10Hz); 5,17 (s, 2H); 3,62 (s, 3H); 3,50 (s, 2H); 2,62 (t, 2H, J = 7Hz); 1,71 (t de t, 2H, J = 7,7Hz); 1,36 (t de q, 2H, J = 7,7Hz); 0,89 (t, 3H, J = 7Hz). Peso molec. calc. para C₂₅H₂₄ClN₃O₄: 465,1455. Encontrado: 465,1440.

60

ES 2 063 734 T3

Ejemplo 30

Preparación de 2 - butil - 4 - cloro - 1 - [4 - ((N - trifluorometanosulfonyl) antranilamido)benzil]imidazol - 5 - acetato de metilo

5

Se mezclaron 1 - (4 - aminobencil) - 2 - butil - 4 - cloro - 5 - imidazol - acetato de metilo (1,00 g, 2,98 mmoles, 1 eq.), cloruro de N - (trifluorometanosulfonyl)antranoilo, que se describe en el documento EP - 003836, (0,86 g, 2,99 mmoles, 1 eq.) y bicarbonato de sodio (1,25 g, 14,9 mmoles, 5 eq.) y se agitó en 50 ml de cloruro de metileno (el cloruro ácido se añadió en último lugar). La reacción se sometió a tratamiento después de 2,5 horas filtrando, separando el disolvente del filtrado a vacío y recristalizando el residuo en acetato de etilo/hexano para proporcionar 1,07 g de cristales amarillos luminosos; p.f. 151,0 - 152,0°C. RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 9,32 (s, 1H), 8,02 (d, 1H, J = 10Hz); 7,79 (d, 1H, J = 10Hz); 7,56 (d de d, 2H, J = 10, 10Hz); 7,50 (d, 2H, J = 10Hz); 7,78 (d de d, 1H, J = 10, 10Hz); 6,86 (d, 2H, J = 10Hz); 5,10 (s, 2H), 3,58 (s, 3H); 3,45 (s, 2H); 2,45 (t, 2H, J = 7Hz>); 1,52 (t de t, 2H, J = 7,7Hz); 1,22 (t de q, 2H, J = 7,7Hz); 0,75 (t, 3H, J = 7Hz). La titulación del producto con NaOH 1,000 N muestra la presencia de exactamente una funcionalidad ácida. Anal. calc. para C₂₅H₂₆ClF₃N₄O₅S: C, 51,15; H, 4,46; N, 9,54. Encontrado: C, 50,95; H, 4,26; N, 9,67. Peso molec. calc. para C₂₅H₂₆ClF₃N₄O₅S: 586,1264. Encontrado: 586,1222.

20 Ejemplo 31

Preparación de ácido 2 - butil - 4 - cloro - 1 - [4 - (N - trifluorometanosulfonyl)antranilamido)benzil]imidazol - 5 - acético

25

Se agitó 2 - butil - 4 - cloro - 1 - [4 - ((N - trifluorometanosulfonyl) antranilamido)benzil]imidazol - 5 - acetato de metilo (400 mg, 0,66 mmoles, 1 eq.) en NaOH 1,0 N (0,66 ml, 0,66 mmoles, 1 eq.) durante 3 horas bajo atmósfera de N₂. El pH se ajustó a 5 con HCl 1,0 N y el producto precipitado se recogió y se secó proporcionando 120 mg del compuesto del título en forma de un sólido blanco. El espectro RMN muestra que el éster de metilo no está presente. El espectro de masas muestra un pico M - CO₂. Peso molec. calc. para C₂₃H₂₄ClF₃N₄O₃S: 528,1209. Encontrado: 528,1236.

30

Ejemplo 32

Preparación de ácido 2 - butil - 1 - [4 - (2 - carboxibenzamido) benzil] - 4 - cloroimidazol - 5 - acético

35

Se preparó el compuesto del título a partir de 2 - butil - 1 - [4 - (2 - carboxibenzamido)benzil] - 4 - cloroimidazol - 5 - acetato de metilo mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 31; p.f. 170,5 - 175,0°C.

40

Los Ejemplos 33 - 53 en la *Tabla 3* se prepararon o se podrían haber preparado mediante los procedimientos descritos en los Ejemplos 30 y 31 utilizando los materiales de partida apropiados de anilina y cloruro ácido.

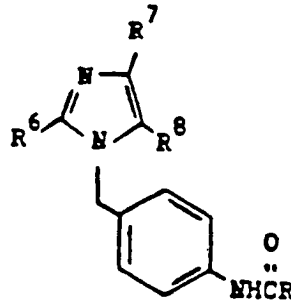
45

50

55

60

Tabla 3



5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

<u>n°</u>	<u>R</u>	<u>R⁶</u>	<u>R⁷</u>	<u>R⁸</u>	<u>P.F. (°C)</u>
33		n-butilo	Cl	CH ₂ CO ₂ CH ₃	(aceite) ^a
34		n-butilo	Cl	CH ₂ CO ₂ CH ₃	
35		n-butilo	Cl	CH ₂ CO ₂ CH ₃	226-228
36		n-butilo	Cl	CH ₂ CO ₂ CH ₃	153-156 (desc.)
37		n-propilo	Cl	CH ₂ OH	
38		n-hexilo	H	CH ₂ CO ₂ CH ₃	

ES 2 063 734 T3

Tabla 3 (continuación)

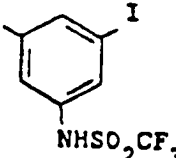
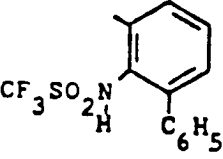
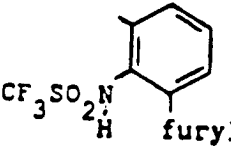
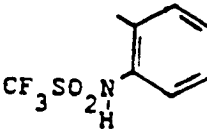
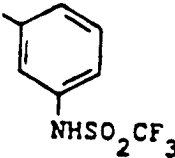
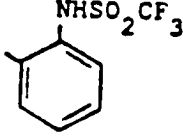
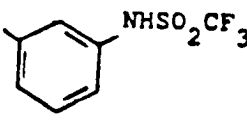
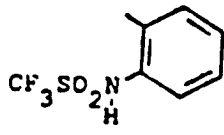
Ej. nº	R	R ⁶	R ⁷	R ⁸	P.F. (°C)
39		n-propilo	Cl	CH ₂ OH	
40		n-butilo	Cl	CH ₂ CO ₂ CH ₃	
41		n-propilo	Cl	CH ₂ CO ₂ CH ₃	
42		n-butilo	Cl	CH ₂ OH	
43		CH ₃ CH ₂ CH=CH-	Cl	CH ₂ OH	
44		n-butilo	Cl	CH ₂ OCOCH ₃	
45		n-butilo	Cl	CH ₂ OCOCH ₃	
46		n-butilo	CH ₂ CO ₂ H	Cl	

Tabla 3 (continuación)

Ej. nº	R	R ⁶	R ⁷	R ⁸	P.F. (°C)
5 47		n-butilo	Cl	CH ₂ CO ₂ H	
10					
15 48		n-butilo	Cl	n-butilo.	
20					
25 49		n-butilo	CH ₂ CO ₂ H	Cl	
30					
30 50		n-hexilo.	Cl	CH ₂ CO ₂ H	
35					
40 51		n-butilo.	Cl	CH ₂ CO ₂ CH ₃	74.0-79.5
45					
45 52		n-butilo	Cl		200.5-205.0
50					
55 53		n-propilo.	Cl		
60					

ES 2 063 734 T3

^a RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 8,69 (s, 1H); 7,82 (s, 1H); 7,75 (d, 1H, J = 7Hz); 7,59 (d, 2H; J = 10Hz); 7,55 (d, 1H, J = 7Hz); 7,45 (t, 1H, J = 7Hz); 6,87 (d, 2H, J = 10Hz); 5,06 (s, 2H); 3,60 (s, 3H); 3,46 (s, 2H); 2,54 (t, 2H, J = 7 Hz); 1,55 (t de t, 2H, J = 7,7 Hz); 1,24 (t de q, 2H, J = 7,7 Hz); (0,78 (t, 3H, J = 7Hz).

5 Ejemplo 54

Parte A:

10 *Preparación de hidrocloreuro de n - heptilimidato de etilo*

En una solución de caprilonitrilo (30 g, 0,24 moles) en 25 ml de etanol absoluto enfriado a 0°C se hizo burbujear gas HCl (9,6 g, 0,26 moles). Después de 7 días a 0°C, la solución viscosa se diluyó con 250 ml de éter anhidro y el producto precipitado se filtró con succión en una frita en basto y se lavó 15 generosamente con éter antes de colocarlo bajo vacío para separar el disolvente residual. El producto se almacenó bajo atmósfera de nitrógeno a 0°C para producir 22 g (44%) de un sólido blanco. RMN (200 MHz, DMSO - d₆) δ 4,40 (q, 2H, J = 7 Hz); 3,30 (m, 4H); 2,45 (m, 4H); 1,40 - 0,75 (m, 12H). Espectro de masas 172 (M - Cl).

20 Parte B:

Preparación de 2 - heptil - 5 - (hidroximetil)imidazol

En un reactor a presión elevada (bomba) se colocó hidrocloreuro de n - heptilimidato de etilo (22 g, 0,11 moles), dimero de 1,3 - dihidroxiacetona (9,5 g, 0,053 moles) y amoníaco líquido (60 g, 3,5 moles). El reactor se selló y se calentó a 70°C durante 12 horas. El producto en bruto (24,7 g) se purificó mediante 25 cromatografía rápida (gel de sílice, 300 g; EtOAc/EtOH 10:1) para proporcionar 12,7 g (61%) de un sólido amarillo luminoso; p.f. 82 - 84°C. RMN (200 MHz, CDCl₃/acetona - d₆) δ 6,75 (s, 1H); 4,50 (s, 2H); 4,50 - 4,25 (s ancho, 2H); 2,60 (t, 2H, 8Hz); 1,75 - 1,60 (m, 2H); 1,40 - 1,15 (m, 8H); 0,95 - 0,75 (m, 30 3H), Espectro de masas 196,167 (M - Et), 149 (M - Et - H₂O).

Parte C:

35 *Preparación de 4 - cloro - 2 - heptil - 5 - hidroximetilimidazol*

A una solución de 2 - heptil - 5 - (hidroximetil)imidazol (10,0 g, 51 mmoles) en EtOH/1,4 - dioxano (1:1; 600 ml) se añadió N - clorosuccinimida (7,9 g, 59 mmoles). Después de haber agitado durante 1 hora a temperatura ambiente, se separaron los disolventes en un evaporador rotatorio y el residuo sólido 40 se dividió en partes entre acetato de etilo y agua (300 ml cada una). La fase orgánica se lavó con agua (150 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para proporcionar 12,4 g de producto en bruto. La recristalización (EtOAc/hexano 1:1, 60 ml) proporcionó 5,7 g (45%) de cristales blanco; p.f. 134 - 140°C. RMN (200 MHz, CDCl₃/CD₃OD) δ 4,50 (s, 3H); 4,00 - 3,80 (s ancho, 2H); 2,65 (t, 2H, 5Hz); 1,80 - 1,60 (m, 2H); 1,40 - 1,20 (m, 8H); 0,90 - 0,80 (m, 3H). Espec. más. 230.

45 Parte D:

Preparación de 4 - cloro - 2 - heptil - 5 - (hidroximetil) - 1 - (4 - nitrobenzil)imidazol

A una solución de 4 - cloro - 2 - heptil - 5 - (hidroximetil) - imidazol (5,2 g, 20,7 mmoles) en DMF seco (100 ml) se añadió K₂CO₃ anhidro (4,3 g, 31,1 mmoles) seguido de bromuro de 4 - nitrobenzilo (5,4 g, 24,9 mmoles). La solución se agitó durante 3 a 5 horas a 65 - 70°C. La mezcla de reacción se vertió en un embudo de separación que contenía EtOAc y H₂O (300 ml de cada uno). La fase acuosa se extrajo con 50 AtOAc (150 ml) y las fases orgánicas reunidas se lavaron tres veces con H₂O (150 ml) antes de secarse (MgSO₄), filtrarse y concentrarse para dar 9,0 g de aceite marrón crudo. La cromatografía (gel de sílice, 450 g; EtOAc/hexano 1:1) dio 1,3 g (17% total, 35% teórico), p.f. 110 - 115°C. RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 8,20 (d, 2H, 5Hz); 7,20 (d, 2H, 5Hz); 5,35 (s, 2H), 4,45 (s, 2H); 3,10 - 3,00 (m, 1H); 2,50 (t, 2H, 5Hz); 1,75 - 1,50 (m, 2H); 1,40 - 1,10 (m, 8H); 0,90 - 0,75 (m, 3H). Espectro de masas 365.

60

Parte E:

Preparación de 1 - (4 - aminobencil) - 4 - cloro - 2 - heptil - 5 - hidroximetilimidazol

5 A una solución de 4 - cloro - 2 - heptil - 5 - hidroximetil - 1 - (4 - nitrobencil)imidazol (1,00 g, 2,7 mmoles) en EtOH (30 ml) y ácido acético glacial (5 ml) se añadió polvo de hierro (2,5 g, 44,8 moles). La mezcla se agitó mientras se ponía a reflujo durante 20 minutos. La solución se enfrió, el hierro se separó mediante filtración y la solución se dividió en partes entre EtOAc y K₂CO₃ acuoso al 20% (150 ml de cada uno). La fase orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para proporcionar 0,8 g de un aceite amarillo - naranja. Una cromatografía rápida (gel de sílice, 25 g; EtOAc/hexanos, 1:1) proporcionó 0,74 g (80%) de un aceite amarillo - naranja. RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 6,80 - 6,60 (ABq, 4H, 7Hz, 32Hz); 5,10 (s, 2H); 4,45 (s, 2H), 3,75 - 3,60 (m, 2H), 2,55 (t, 2H, 5Hz); 1,75 - 1,65 (m, 2H); 1,30 - 1,15 (m, 8H); 0,90 - 0,80 (m, 3H). Espec. de masas 335.

15 Parte F:

Preparación de 4 - cloro - 2 - heptil - 5 - hidroximetil - 1 - [4 - ((N - trifluorometanosulfonyl)antranilamido)bencil] - imidazol.

20 A una solución de 1 - (4 - aminobencil) - 4 - cloro - 2 - heptil - 5 - (hidroximetil)imidazol (211 mg, 0,63 mmoles) en cloruro de metileno seco (10 ml) se le añadió bicarbonato de sodio anhidro (263 mg, 3,1 mmoles) y seguidamente cloruro de N - (trifluorometanosulfonyl)antranilo (180 mg, 0,63 mmoles). Después de 2 horas, la mezcla se filtró, el filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía rápida (gel de sílice, 10 g; EtOAc) par proporcionar 298 mg (81%) de un sólido amarillo pálido; p.f. 90 - 95°C. RMN (200 MHz, CDCl₃/CD₃OD) δ 7,75 - 6,80 (m, 8H); 5,10 (s, 2H); 4,40 (s, 2H); 2,50 (t, 2H, 7Hz); 1,75 - 1,50 (m, 2H); 1,35 - 1,15 (m, 8H); 0,95 - 0,80 (m, 3H). Espec. de masas - no se observó masa iónica debido a una descomposición aparente; 424 (M - NHSO₂CF₃ CH₃).

30 Ejemplo 55

Parte A:

Preparación de hidrocloreuro de 3 - metoxipropilimidato de etilo

35 Este compuesto se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 54, Parte A. A partir de 3 - metoxipropionitrilo (30 g, 0,35 moles) y cloruro de hidrógeno (14,1 g, 0,39 moles) en etanol (25 ml) se obtuvieron 37,7 g (64%) de un sólido blanco. Espec. de masas 132 (M - Cl).

40 Parte B:

Preparación de 5 - hidroximetil - 2 - (2 - metoxietil) imidazol

45 Este compuesto se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 54, Parte B. A partir de 3 - metoxipropilimidato de etilo (36,7 g, 0,22 moles), dímero de 1,3 - dihidroxiacetona (19,7 g, 0,11 moles) y amoníaco líquido (90 g, 5,3 moles) se obtuvieron 14,0 (41%) de un sólido blanco apagado después de ser sometido a cromatografía, p.f. 100 - 107°C. RMN (200 MHz, DMSO - d₆) δ 6,70 (s, 1H); 4,30 (s, 2H); 3,6 (t, 2H, 5Hz); 3,20 (s, 3H); 2,80 (t, 2H; 5Hz). Espec. de masas 156.

50 Parte C:

Preparación de 4 - cloro - 5 - hidroximetil - 2 - (2 - metoxietil)imidazol

55 Este compuesto se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 54, parte C. A partir de 4 - hidroximetil - 2 - (2 - metoxietil)imidazol (13,5 g, 81,7 mmoles) y N - clorosuccinimida (13,8 g, 103 mmoles) se obtuvieron 4,8 g (29%) de un sólido amarillo luminoso después de ser sometido a cromatografía (gel de sílice, 500 g; EtOAc); p.f. 102 - 108°C. RMN (200 MHz, CDCl₃/CD₃OD) δ 4,50 (s, 2H); 3,65 (m, 4H); 3,40 (s, 3H); 2,90 (t, 2H, 5Hz). Espec. de masas 190.

60

ES 2 063 734 T3

Parte D:

Preparación de 4 - cloro - 5 - hidroximetil - 2 - (2 - metoxietil) - 1 - (4 - nitrobenzil)imidazol

5 Este compuesto se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 54, Parte D. A partir de 4 - cloro - 5 - hidroximetil - 2 - (2 - metoxietil)imidazol (4,3 g, 22,6 mmoles) se obtuvieron 2,2 g (30% global, 60% del teórico) de un sólido amarillo luminoso; p.f. 91 - 95°C. RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 8,15 (d, 2H, 8Hz); 7,20 (d, 2H, 8Hz); 5,45 (s, 2H); 4,45 (s, 2H); 3,60 (t, 2H, 5Hz); 3,20 (s, 3H); 3,15 (s, 1H); 2,80 (t, 2H, 5Hz). Espec. de masas 325.

10

Parte E:

Preparación de 1 - (4 - aminobencil) - 4 - cloro - 5 - hidroximetil - 2 - (2 - metoxietil)imidazol

15 Este compuesto se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 54, Parte E. A partir de 4 - cloro - 5 - hidroximetil - 2 - (2 - metoxietil) - 1 - (4 - nitrobenzil)imidazol (2,2 g, 6,75 mmoles) y polvo de hierro (6,7 g, 120 mmoles) se obtuvieron 1,6 g (80%) de un sólido amarillo luminoso; p.f. 164 - 167°C. RMN (200 MHz, CDCl₃/CD₃OD) δ 6,80 (d, 2H, 7Hz); 6,65 (d, 2H, 7Hz); 5,15 (s, 2H); 4,45 (s, 2H); 4,30 (s, 3H); 3,60 (t, 2H, 5Hz); 3,25 (s, 3H), 2,8 (t, 2H, 5Hz). Espec. de masas 295.

20

Parte F:

Preparación de 1 - [4 - (2 - carboxibenzamido)bencil] - 4 - cloro - 5 - hidroximetil - 3 - (2 - metoxietil)imidazol

25

A una solución en acetonitrilo (12 ml) de 1 - (4 - aminobencil) - 4 - cloro - 5 - hidroximetil - 2 - (2 - metoxietil)imidazol (150 mg, 0,51 mmoles) se le añadió una solución en acetonitrilo (2 ml) de anhídrido ftálico (75 mg, 0,51 mmoles). Después de agitar durante una noche a temperatura ambiente, se produjo un precipitado amarillo luminoso. La mezcla se enfrió a 0°C, se filtró con succión en un embudo fritado fino y el sólido se lavó con acetonitrilo frío, cloroformo y finalmente con éter (2 ml de cada uno) para proporciónar 180 mg (80%) de un sólido castaño luminoso, p.f. 185 - 186°C (desc). RMN (200 MHz, CDCl₃/CD₃OD) δ 8,05 - 6,95 (m, 8H); 5,30 (s, 2H); 4,50 (s, 2H), 3,60 (t, 2H, 5Hz), 3,25 (s, 3H); 2,8 (t, 2H, 5Hz). Espec. de masas calc. para C₂₂H₁₈ClN₃O₃ (M - 2H₂O): 407,1037. Encontrado: 407,1031.

35

Ejemplo 56

Preparación de 4 - cloro - 5 - hidroximetil - 2 - (2 - metoxietil) - 1 - [4 - ((N - trifluorometanosulfonil)antranilamido)bencil] - imidazol

40

Este compuesto se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 54, Parte F. A partir del 1 - (4 - amino - bencil) - 4 - cloro - 5 - hidroximetil - 2 - (2 - metoxietil)imidazol (200 mg, 0,68 mmoles), cloruro de N - (trifluorometanosulfonil)antranilo (190 mg, 0,68 mmoles) y bicarbonato de sodio (280 mg, 3,3 mmoles) en acetonitrilo (5 ml) se obtuvieron 300 mg (81%) de un sólido color castaño después de una cromatografía (gel de sílice, 20 g; EtOAc/EtOH, 20:1); p.f. 75 - 95°C (desc. lenta); una mancha por TLC. RMN (200 MHz, CDCl₃/CD₃OD) δ 8,00 - 6,80 (m, 8H); 5,15 (s, 2H); 4,45 (s, 2H); 3,60 (t, 2H, 5Hz); 3,15 (s, 3H); 2,75 (t, 2H, 5Hz).

45

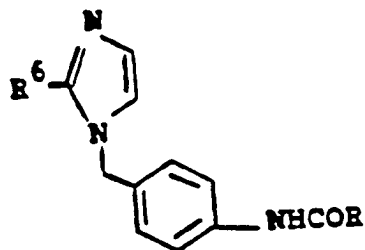
Los ejemplos que siguen, enumerados en la *Tabla 4*, se prepararon mediante los procedimientos descritos en los Ejemplos 54, Partes D, E y 54, Parte F o 55, Parte F.

50

55

60

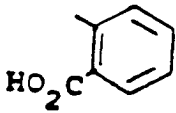
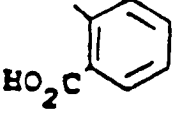
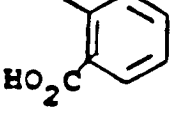
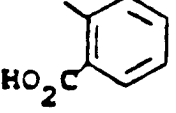
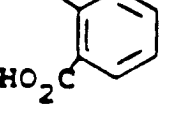
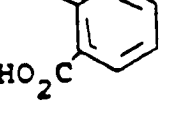
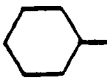
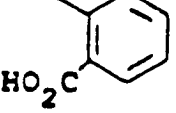
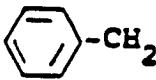
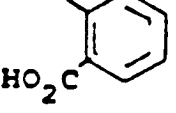

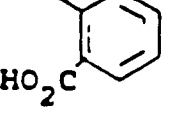
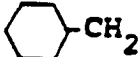
Tabla 4



Ej.

<u>nº</u>	<u>R</u>	<u>R⁶</u>	<u>MP (°C)</u>
57		etilo	(sólido amorfo) ^a
58		i-propilo	(sólido amorfo) ^b
59		n-butilo	(sólido amorfo) ^c
60		n-pentilo	(sólido amorfo) ^d
61			(sólido amorfo) ^e
62		etilo	188-189.5 (ácido libre)

Tabla 4 (continuación)

Ej. n°	R	R ⁶	P.F.(°C)
63		n-propilo	181.5-183 (ácido libre)
64		n-butilo	188.5-189.5 (sal de Na ⁺)
65		n-pentilo	170.5-171.5
—			
66		n-hexilo	171-171.5
67		n-heptilo	181-182
68			
69			
70			150-152
71			175-177

ES 2 063 734 T3

^a RMN δ 8,05 (d, 1H); 7,62 (d, 2H); 7,52 (d, 1H); 7,30 (t, 1H); 7,17 (m, 3H); 6,93 (m, 2H); 5,13 (s, 2H); 2,61 (cuart., 2H); 1,15 (t, 3H).

5 ^b RMN δ 8,04 (d, 1H); 7,63 (d, 2H); 7,51 (d, 1H); 7,28 (t, 1H); 7,13 (m, 3H); 6,89 (m, 2H); 5,14 (s, 2H); 3,11 (sept., 1H); 1,11 (d, 6H).

^c RMN δ 8,05 (d, 1H); 7,64 (d, 2H); 7,52 (d, 1H); 7,30 (t, 1H); 7,17 (m, 3H); 6,92 (m, 2H); 5,15 (s, 2H); 3,66 (t, 2H); 1,53 (quint. 2H); 1,28 (sext., 2H); 0,83 (t, 3H).

10 ^d RMN δ 8,07 (d, 1H); 7,68 (d, 2H); 7,52 (m, 2H); 7,30 (m, 3H); 6,93 (t, 1H); 5,29 (s, 2H); 2,83 (t, 2H); 1,56 (m, 2H); 1,24 (m, 4H); 0,82 (t, 3H).

^e RMN δ 8,03 (d, 1H); 7,61 (d, 2H); 7,51 (d, 2H); 7,28 (t, 1H); 7,10 (m, 3H); 6,91 (t, 1H); 6,78 (s, 1H); 5,09 (s, 2H); 2,46 (d, 2H); 1,62 (m, 6H); 0,99 (m, 5H).

15 Ejemplo 72

Parte A:

20 *Preparación de 5 - hidroximetil - 2 - mercapto - 1 - (4 - nitrobenzil)imidazol*

Una mezcla de hidrocloreuro de 4 - nitrobenzilamina (75 g, 0,40 moles), dímero de 1,3 - hidroxiacetona (32,1 g, 0,17 moles) y tiocianato de potasio (51,9 g, 0,53 moles) en n - butanol (250 ml) y ácido acético glacial (40 ml) se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla se filtró con succión y el sólido se lavó tres veces con agua (300 ml) y tres veces con éter (300 ml) antes de secarse durante una noche bajo vacío para proporcionar 70,9 g (75%) de un polvo castaño amarillo; p.f. 214 - 215°C (desc.), RMN (200 MHz, DMSO - d₆) δ 12,25 (s, 1H; ausente en baño de D₂O); 8,20 (d, 2H, 8Hz); 7,40 (d, 2H, 8Hz); 6,90 (s, 1H); 5,40 (s, 2H); 5,25 (t, 1H, 5Hz; ausente en baño de D₂O); 4,15 (d, 2H, 5Hz, s en baño de D₂O). Espec. de masas 265.

30 Parte B:

Preparación de 5 - hidroximetil - 2 - metiltio - 1 - (4 - nitrobenzil)imidazol

35 Se preparó una solución etanólica de etóxido de sodio mediante la adición global de hidruro de sodio (0,70 g de NaH al 60% en aceite mineral, 17,6 mmoles) a etanol absoluto (150 ml). A esto se le añadió 5 - hidroximetil - 2 - mercapto - 1 - (4 - nitrobenzil)imidazol (3,9 g, 14,7 mmoles) y, después de haber agitado 5 - 10 minutos, se añadió yodometano (2,5 g, 1,1 ml, 17,6 mmoles). Después de haber agitado 3 horas a temperatura ambiente, la mezcla se concentró en un evaporador rotatorio y el residuo se dividió en partes entre acetato de etilo (500 ml) y agua (250 ml). La fase acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (250 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (150 ml), cloruro de sodio acuoso saturado (150 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para dejar 4,1 g de un sólido amarillo - marrón. Una recristalización en acetato de etilo proporcionó 2,6 g (64%) de polvo amarillo - marrón; p.f. 160 - 162°C. RMN (200 MHz, DMSO - d₆) δ 8,20 (d, 2H, 7Hz); 7,30 (d, 2H, 7Hz); 6,95 (s, 1H); 5,40 (s, 2H); 5,20 (t, 1H, 5Hz; ausente en baño de D₂O); 4,40 (d, 3H; 5Hz; s en baño de D₂O); 3,40 (s, 2H; monohidrato; δ 3,5 en D₂O); 2,45 (s, 3H). Espec. de masas 279.

Parte C:

50 *Preparación de 1 - (4 - aminobencil) - 5 - hidroximetil - 2 - (metiltio)imidazol*

Este compuesto se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 54, Parte E, a partir de 5 - hidroximetil - 2 - metiltio - 1 - (4 - nitrobenzil)imidazol (21 g, 75,2 mmoles) y polvo de hierro (75 g, 1,3 moles), y se obtuvieron 13,5 g (72%) de un sólido higroscópico amarillo. RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 6,90 (s, 1H); 6,85 - 6,45 (q, 4H, 5Hz, 51Hz); 5,10 (s, 2H); 4,40 (s, 2H); 2,40 (s, 3H). Espec. de masas 249.

Parte D:

Preparación de 1 - [4 - (2 - carboxibenzamido)bencil] - 5 - hidroximetil - 2 - (metiltio) - imidazol

60 Este compuesto se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 55, Parte F, aunque en este caso la reacción se efectuó en cloroformo y el producto filtrado se lavó con cloroformo y éter. A partir de 1 - (4 - aminobencil) - 5 - hidroximetil - 2 - (metiltio) - imidazol (323 mg, 1,3 mmoles) y anhídrido

ES 2 063 734 T3

ftálico (192 mg, 1,3 mmoles) se obtuvieron 488 mg (95%) del compuesto del título en forma de un polvo amarillo; p.f. 115 - 118°C (desc.). RMN (200 MHz, CDCl₃/DMSO - d₆) δ 9,80 (s, 1H); 8,00 - 6,85 (m, 9H); 5,20 (s, 2H); 4,40 (s, 2H); 2,50 (s, 3H); Espec. de masas 379 (M - H₂O).

5 Ejemplo 73

Preparación de 1 - [4 - (2 - carboxibenzamido)bencil - 5 - hidroximetil - 2 - metoxiimidazol

10 Repitiendo el Ejemplo 72, Partes C y D, pero sustituyendo 5 - hidroximetil - 2 - metoxi - 1 - (4 - nitrobencil)imidazol como material de partida de la Parte C, se puede preparar el compuesto 1 - [4 - (2 - carboxibenzamido)bencil] - 5 - hidroximetil - 2 - metoxiimidazol.

Ejemplo 74

15 Parte A:

Preparación de ácido trans - 2 - (trifluorometanosulfonamido) ciclohexanocarboxílico

20 Se sintetizó *trans* - 2 - (trifluorometanosulfonamido) ciclohexanocarboxilato de etilo a partir de *trans* - 2 - aminociclohexanocarboxilato de etilo [E. J. Moriconi y P. H. Mazzocchi, *J. Org. Chem.*, **31**, 1372 (1966)] mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 21. El producto en bruto (2,59 g, 8,55 mmoles, 1 eq.) se hidrolizó seguidamente poniendo a reflujo en NaOH 1,00 N (26,5 ml, 26,5 mmoles, 3,1 eq.) durante una noche bajo atmósfera de N₂. Seguidamente se añadió agua (100 ml) y el pH se ajustó a 3 utilizando HCl 1 N. La parte acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml), las capas orgánicas se
25 secaron (MgSO₄) y se concentraron producir un sólido blanco cristalino que se recristalizó en cloruro de *n* - butilo. Se obtuvieron 1,71 g de producto; p.f. 114,5 - 118,5°C. RMN (200 MHz, DMSO - d₆) δ 12,47 (ancha, 1H); 9,52 (ancha, 1H); 2,35 (d de d de d, 1H, J = 10,10, 4Hz); 2,10 - 1,13 (m, 9H): Anal. calc. para C₈H₁₂F₃NO₄S: C, 34,91; H, 4,39; N, 5,09. Encontrado, C, 34,73; H, 4,22; N, 5,04.

30 Parte B:

Preparación de 2 - butil - 4 - cloro - 1 - [4 - (trans - 2 - (trifluorometanosulfonamido)ciclohexanocarboxamido) bencil]imidazol - 5 - acetato de metilo y 2 - butil - 4 - cloro - 1 - [4 - (cis - 2 - (trifluorometanosulfonamido)ciclohexanocarboxamido) bencil]imidazol - 5 - acetato de metilo

35 Se mezclaron ácido *trans* - 2 - (trifluorometanosulfonamido) ciclohexanocarboxílico (500 mg, 1,82 mmoles, 1 eq.) y cloruro de tionilo (2,30 ml, 31,5 mmoles, 17,3 eq.) y se llevaron a reflujo durante 2 horas. El cloruro de tionilo en exceso se separó a vacío y el residuo se puso en suspensión en tolueno. El tolueno se separó mediante evaporación rotatoria y el procedimiento se repitió para separar restos de
40 cloruro de tionilo. Una evaporación rotatoria final produjo 460 mg de producto de cloruro ácido cristalino blanco que se utilizó sin purificación adicional (IR 1789 cm⁻¹).

Se mezclaron 2 - butil - 4 - cloro - 1 - (4 - aminobencil) - imidazol - 5 - acetato de metilo (530 mg, 1,57 mmoles, 1 eq.), cloruro de *trans* - 2 - (trifluorometanosulfonamido)ciclohexanoilo (460 mg, 1,57 mmoles, 1 eq.) y bicarbonato de sodio (400 mg, 4,70 mmoles, 3 eq.) y se agitó en cloroformo (20 ml) durante una noche. Seguidamente se añadió agua (100 ml), y el pH se ajustó a 4 con HCl 1 N. La parte acuosa se extrajo con cloruro de metileno (3 x 100 ml) y las capas orgánicas se secaron y se concentraron. Una cromatografía rápida gradiente del residuo en hexano/acetato de etilo 60:40 a acetato de etilo al 10%
50 sobre gel de sílice produjo dos isómeros; los cuales se aislaron los dos en forma de cristales. El producto que eluyó más rápido que era el isómero *cis* menor (170 mg) mientras que el más lento era el isómero *trans* principal (520 mg).

Isómero *trans*; RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 8,18 (s, 1H); 7,42 (d, 2H, J = 10Hz); 6,84 (d, 2H, J = 10Hz); 6,47 (ancha, 1H, J = 8Hz); 5,07 (s, 2H), 3,72 (m, 1H); 3,57 (s, 3H); 3,47 (s, 2H); 2,53 (t, 2H, 7Hz);
55 2,24 - 1,12 (m, 13H); 0,82 (t, 3H, J = 7Hz): Anal. calc. para C₂₅H₃₂ClF₃N₄O₅S: C, 50,63; H, 5,44; N, 9,45. Encontrado: C, 50,64; H, 5,44; N, 9,16. Peso molec. calc. para C₂₅H₃₂ClF₃N₄O₅S: 592,1734. Encontrado: 592,1731.

Isómero *cis*; RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 7,94 (s, 1H); 7,42 (d, 2H, J = 10Hz); 76,88 (d, 2H, J = 10Hz); 6,52 (ancha, 2H, J = 8Hz); 5,11 (s, 2H); 3,75 (m, 1H); 3,63 (s, 3H); 3,48 (s, 2H); 2,56 (t, 2H, 7Hz);
60 2,29 - 1,25 (m, 13H); 0,86 (t, 3H, J = 7Hz): Anal. calc. para C₂₅H₃₂ClF₃N₄O₅S: C, 50,63; H, 5,44. Encontrado: C, 49,87; H, 5,65. Peso molec. calc. para C₂₅H₃₂ClF₃N₄O₅S: 592,1734. Encontrado:

592,1689.

Ejemplo 75

5 Parte A:

Preparación de 2 - butil - 4,5 - dicianoimidazol

Se mezclaron hidrocloreuro de pentanimidato de etilo (42,66 g, 257,8 mmoles, 1 eq.), diaminomaleonitrilo (27,90 g, 258,1 mmoles, 1 eq.) y piridina (400 ml) y se llevaron a reflujo durante 48 horas bajo atmósfera de N₂. El disolvente se separó por evaporación rotatoria. El residuo se recogió en acetato de etilo y se filtró a través de una almohadilla (3" y 4") de florisil. El disolvente se separó a vacío y el residuo se sometió a cromatografía rápida en hexano/acetato de etilo 60:40 sobre gel de sílice para proporcionar 16,59 g de un sólido amarillo que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Se preparó una muestra analítica recristalizando el producto en bruto (3,03 g) a partir de éter/hexano para proporcionar 1,55 g de cristales amarillos; p.f. 108,0 - 109,0°C. RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 2,86 (t, 2H, J = 7Hz); 1,77 (t de t, 2H, J = 7,7 Hz); 1,41 (t de q, 2H, J = 7,7 Hz); 0,98 (t, 3H, J = 7Hz). Anal. calc. para C₉H₁₀N₄: C, 62,05; H, 5,79; N, 32,16. Encontrado: C, 62,28, H, 5,81; N, 32,22. El espectro de masas muestra un pico M - H. Peso molec. calc. para C₉H₁₀N₄ - H: 173,0827. Encontrado: 173,0785.

20

Parte B:

Preparación de 2 - butil - 4,5 - diciano - 1 - (4 - nitrobencil) imidazol

Se preparó 2 - n - butil - 4,5 - ciano - 1 - (4 - nitrobencil)imidazol a partir de 2 - n - butil - 4,5 - dicianoimidazol mediante el procedimiento del Ejemplo 1, Parte A, utilizando bromuro de 4 - nitrobencilo como agente de alquilación. El producto se obtuvo en forma de un aceite. RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 8,29 (d, 2H, J = 10 Hz); 7,29 (d, 2H, J = 10Hz); 5,36 (s, 2H); 2,67 (t, 2H, J = 7Hz); 1,70 (t en t, 2H, J = 7,7Hz); 1,36 (t de q, 2H, J = 7,7Hz); 0,86 (t, 3H, J = 7Hz). Peso molec. calc. para C₁₆H₁₅N₅O₂: 309,1225. Encontrado: 309,1211.

30

Parte C:

Preparación de 1 - (4 - aminobencil) - 2 - butil - 4,5 - dicianoimidazol

35

Una mezcla de 2 - butil - 4,5 - diciano - 1 - (4 - nitrobencil)imidazol (2,00 g, 6,5 mmoles, 1 eq.), dicloruro de estaño dihidrato (7,30 g, 32,3 mmoles, 5 eq.) y etanol (13 ml) se agitó y se calentó a 70°C durante 50 minutos. La reacción se hizo terminar vertiendo la mezcla en hielo y ajustando el pH a 8 con NaHCO₃ acuoso saturado. La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml) y las capas orgánicas se secaron (MgSO₄) y se concentraron para proporcionar un aceite ámbar espeso. Este aceite se sometió a cromatografía rápida sobre gel de sílice en hexano/acetato de etilo 75:25 a 70:30, produciendo 330 mg de cristales amarillos; p.f. 99,0 - 103,5°C. RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 6,97 (d, 2H, J = 10Hz); 6,68 (d, 2H, J = 10 Hz); 5,10 (s, 2H); 2,69 (t, 2H, J = 7Hz); 1,72 (t de t 2H, J = 7,7 Hz); 1,38 (t de q, 2H, J = 7,7 Hz), 0,91 (t, 3H, J = 7 Hz). Peso molec. calc. para C₁₆H₁₇N₅: 279,1483. Encontrado: 279,1489.

45

Parte D:

Preparación de 2 - butil - 4,5 - diciano - 1 - [4 - ((N - trifluorometanosulfonyl)antranilamido)bencil]imidazol

50

Se preparó el compuesto del título mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 30 partiendo con 1 - (4 - amonobencil) - 2 - butil - 4,5 - dicianoimidazol y cloruro ácido N - (trifluorometanosulfonyl)antranílico. RMN (200 MHz, CDCl₃ + DMSO - d₆) δ 7,98 (d, 1H, J = 7Hz), 7,32 (d, 2H, J = 7Hz); 7,62 (d, 1H, J = 7Hz); 7,47 (d de d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,24 (d de d, 1H, J = 7,7 Hz); 7,15 (d, 2, J = 7,7 Hz), 5,32 (s, 2H); 2,75 (t, 2H, J = 7Hz); 1,70 (t de t, 2H, J = 7,7 Hz), 1,37 (t de q, 2H, J = 7,7 Hz); 0,92 (t, 3H, J = 7Hz). Peso molec. calc. para C₂₄H₂₁F₃N₆O₃S: 503,1348. Encontrado: 530,1343.

55

60

ES 2 063 734 T3

Ejemplo 76

Parte A:

5 Preparación de 1 - [4 - (N - bencilamino)bencil] - 2 - butil - 4 - cloroimidazol - 5 - acetato de metilo

Una mezcla de 1 - (4 - aminobencil) - 2 - butil - 4 - cloroimidazol - 5 - acetato de metilo (1,00 g, 3,0 mmoles, 1 eq.), benzaldehído (0,30 ml, 3,0 mmoles, 1 eq.), tamices moleculares en polvo de 4A° (suficiente para constituir una suspensión) y 40 ml de THF se agitó durante una noche. Al días siguientes, se añadieron más benzaldehído (0,2 ml) y Al₂O₃ ácido (actividad 1,1 g) y la suspensión se agito otras 24 horas. Los sólidos se filtraron y el disolvente del filtrado se separó a vacío. El residuo se disolvió en metanol (10 ml) y se añadió cianoborohidruro de sodio (0,19 g, 3,0 mmoles, 1 eq.). la mezcla se agitó durante 24 horas, después de lo cual se separó el disolvente a vacío para producir un aceite verde que se sometió a cromatografía rápida sobre gel de sílice en hexano/acetato de etilo 70:30 para proporcionar 740 mg de producto en forma de un aceite. RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 7,42 - 7,24 (m, 5H); 6,74 (d, 2H, J = 7Hz); 6,56 (d, 2H; J = 7Hz); 4,98 (s, 2H); 4,31 (s, 2H); 3,61 (s, 3H); 3,48 (s, 2H); 2,60 (t, 2H, J = 7Hz); 1,67 (t de t, 2H, J = 7,7 Hz); 1,35 (t de q, 2H, J = 7,7 Hz); 0,89 (t, 3H, J = 7 Hz). Peso molec. calc. para C₂₄H₂₈ClN₃O₂: 425,1868. Encontrado; 425,1853.

20 Parte B:

Preparación de 2 - butil - 1 - [4 - (N - bencil - N - (2 - (trifluorometanosulfonamido)benzoil)amino)bencil] - 4 - cloroimidazol - 5 - acetato de metilo

Se preparó el compuesto del título a partir del compuesto de la Parte A mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 30. RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 7,59 (d, 1H, J = 10Hz); 7,33 - 7,16 (m, 6H); 6,89 (d, 2H, J = 10Hz); 6,76 (d, 2H, J = 10Hz); 6,93 - 6,70 (m, 2H); 5,12 (s, 2H); 5,02 (s, 2H); 3,55 (s, 3H); 3,39 (s, 2H); 2,47 (t, 2H, J = 7Hz); 1,64 (t de t, 2H, J = 7,7 Hz); 1,30 (t, de q, 2H, J = 7,7Hz); 0,88 (t, 3H, J = 7Hz). Anal. calc. para C₃₂H₃₂ClF₃N₄O₅S: C, 56,76; H, 4,76; N, 8,27. Encontrado: C, 56,64; H, 4,90; N, 7,98.

Ejemplo 77

Parte A:

35 Preparación de 2 - n - butil - 4 - cloro - 5 - metoxi - metil - 1 - [N - metil - 4 - aminobencil]imidazol

Se mezclaron 1 - (4 - aminobencil) - 2 - n - butil - 4 - cloro - 5 - (metoximetil)imidazol (10,94 g) y formiato de etilo (150 ml) y se pusieron a reflujo durante una noche. El formiato de etilo en exceso se separó a vacío y se añadieron otros 150 ml y la mezcla se llevó de nuevo a reflujo durante una noche. El formiato de etilo en exceso se separó a vacío y el residuo se sometio a cromatografía rápida sobre gel de sílice en hexano/acetato de etilo 1:1 para producir 9,52 g de un aceite dorado que cristalizó lentamente después de varios días. Este aceite (9,40 g, 28 mmoles, 1 eq.) se disolvió en THF y se le añadió lentamente LAH (1M en THF, 84,0 ml, 84 mmoles, 3 eq.) por medio de una jeringuilla bajo atmósfera de N₂. Después de agitar durante 1 hora, la mezcla se sometio a tratamiento como se describe en la obra de Fieser y Fieser, V. 1, pag. 584 (procedimiento de Steinhardt) para producir 8,47 g de un aceite naranja. RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 6,84 (d, 2H, J = 10Hz); 6,55 (d, 2H, J = 10Hz); 5,02 (s, 2H); 4,26 (s, 2H); 3,27 (s, 3H); 2,81 (s, 3H); 2,58 (t, 2H, J = 7Hz); 1,67 (t de t, 2H, J = 7,7Hz); 1,35 (t de q, 2H, J = 7,7Hz); 0,87 (t, 3H, J = 7Hz). Anal. calc. para C₁₇H₂₄ClN₃O: C, 63,44; H, 7,52; N, 13,06. Encontrado: C, 63,60; H, 7,61; N, 12,86.

Parte B:

55 Preparación de 2 - n - butil - 4 - cloro - 5 - metoxi - metil - 1 - [4 - (N - metil - 2 - carboxi - 3,6 - diclorobenzamido)bencil] - imidazol

Se hicieron reaccionar 2 - n - butil - 4 - cloro - 5 - metoximetil - 1 - [N - metil - 4 - aminobencil]imidazol (2,00 g, 6,2 mmoles, 1 eq.) y anhídrido 3,6 - dicloroftálico (1,35 g, 6,2 mmoles, 1 eq.) mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Parte D, para proporcionar 2,37 g de un polvo blanco; p.f. 120,0 - 123,5°C. El espectro RMN muestra una mezcla 7:2 de confórmeros en DMSO - d₆. RMN (200 MHz, DMSO - d₆) δ (solamente el confórmero mayor) 14,25 (m, 1H), 7,76 - 6,85 (m, 6H); 5,09 (s, 2H); 4,18 (s, 2H); 3,06 (s, 3H); 2,37 (t, 2H, J = 7Hz); 1,38 (t de t, 2H, J = 7,7Hz); 1,21 (t de q, 2H, J = 7,7Hz); 0,77

ES 2 063 734 T3

(t, 3H, J = 7Hz). Anal. calc. para C₂₅H₂₆Cl₃N₃ O₄: C, 55,72; H, 4,86; Cl, 19,74. Encontrado: C, 55,48; H, 4,88; Cl, 19,77.

Ejemplo 78

5

Parte A:

Preparación de 2 - n - butil - 1 - (4 - carbometoxibencil) - 4 - cloro - 5 - (metoximetil)imidazol

10 Se mezclaron 2 - butil - 4 - cloro - 5 - hidroximetil - 1 - (4 - carboxibencil)imidazol (17,6 g), metanol (500 ml) y ácido sulfúrico conc. (50 ml) y se llevaron a reflujo durante una noche. Seguidamente, se añadió cuidadosamente carbonato de potasio (100 g) a la solución, que se enfrió sobre hielo. Seguidamente, la mezcla de reacción se agitó durante 2,5 horas. El disolvente se separó a vacío y el residuo se disolvió en agua (1 l). Esta mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 400 ml). Las capas
15 orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄) y el disolvente se separó a vacío para producir 15,2 g de un aceite. RMN (200 MHz, DMSO - d₆) δ 8,46 (d, 2H, J = 9Hz); 7,68 (d, 2H, J = 9Hz); 5,82 (s, 2H); 4,80 (s, 2H); 4,37 (s, 3H); 3,66 (s, 3H); 3,02 (t, 2H, J = 7Hz); 2,01 (t de t, 2H, J = 7,7Hz); 1,77 (t de q, 2H, J = 7,7Hz); 1,33 (t, 3H, J = 7Hz). Anal. calc. para C₁₈H₂₃ ClN₂O₃: C, 61,62; H, 6,61; N, 7,99. Encontrado: C, 61,79; H, 6,78; N, 7,82.

20

Parte B:

Preparación de 2 - n - butil - 1 - (4 - carboxibencil) - 4 - cloro - 5 - (metoximetil)imidazol

25 Se mezclaron 2 - n - butil - 1 - (4 - carbometoxibencil) - 4 - cloro - 5 - (metoximetil)imidazol (15,2 g, 43,3 mmoles, 1 eq.), KOH 0,5 N en metanol (130 ml, 65,0 mmoles, 1,5 eq.), agua (10 ml) y metanol (50 ml) y se llevaron a reflujo durante 4 horas. El disolvente se separó a vacío y el residuo se disolvió en agua (300 ml). El pH se ajustó a 4 con HCl conc. y esta mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 300 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄), el disolvente se separó a vacío y el residuo en bruto se recrystalizó en hexano/cloruro de butilo para producir 9,6 g de un sólido blanco; p.f. 126,5 - 127,5°C. RMN (200 MHz, DMSO - d₆) δ 12,95 (ancha, 1H); 7,93 (d, 2H, J = 9Hz); 7,16 (d, 2H, J = 9Hz); 5,30 (s, 2H); 4,31 (s, 2H); 3,19 (s, 3H); 2,50 (t, 2H, J = 7Hz); 1,49 (t de t, 2H, J = 7,7Hz), 1,24 (t de q, 2H, J = 7,7Hz), 0,80 (t, 3H, J = 7Hz). Anal. calc. para C₁₇H₂₁ClN₂O₃: C, 60,62; H, 6,29; N, 8,32. Encontrado: C, 60,89; H, 6,10; N, 8,03.

35

Parte C:

Preparación de 2 - n - butil - 1 - [4 - (N - (2 - carboxifenil) carboxamido)bencil] - 4 - cloro - 5 - metoximetil)imidazol

40

Se mezclaron 2 - n - butil - 1 - (4 - carboxibencil) - 4 - cloro - 5 - (metoximetil)imidazol (6,00 g, 17,8 mmoles, 1 eq.), cloruro de tionilo (13,0 ml, 178 mmoles, 10 eq.) y cloroformo (100 ml) y se llevaron a reflujo durante 6 horas. El disolvente se separó a vacío, y el residuo se disolvió en tolueno. El disolvente se separó en el evaporador rotatorio y la evaporación de tolueno se repitió para separar la totalidad del cloruro de tionilo. Esto produjo 6,0 g de cloruro ácido en forma de una goma ámbar. IR 1776, 1745 cm⁻¹.
45 Se disolvió ácido antranílico (0,737 g, 5,36 mmoles, 1 eq.) en NaOH 1,000 N (10,75 ml, 10,7 mmoles, 2 eq.) y agua (100 ml) y se enfrió sobre hielo. El cloruro ácido anteriormente mencionado (1,91 g, 5,36 mmoles, 1 eq.) disuelto en THF (50 ml) se añadió lentamente por medio de un embudo cuentagotas a la solución agitada y enfriada de ácido antranílico. El día siguiente, se añadió más ácido antranílico (74 mg, 0,536 mmoles, 0,1 eq.) para completar la reacción. Después de 1,5 horas, la solución se acidificó a pH=5 con HCl 1 N y se extrajo con acetato de etilo (1 x 100 ml). Seguidamente, la capa de acetato de etilo se lavó con agua (3 x 50 ml) y salmuera (1 x 50 ml), se secó (MgSO₄) y el disolvente se separó a vacío para producir 2,28 g de un cristal marrón. Este cristal se disolvió en una cantidad mínima de acetato de etilo y se le añadió dicitohexilamina ("DCHA", 1 eq.). La sal no cristalizó y por lo tanto se
55 sometió a cromatografía rápida sobre gel de sílice comenzando con acetato de etilo al 100% y finalizando con acetato de etilo/isopropanol 1:1 para producir 1,44 g de un aceite. Este aceite se disolvió en acetato de etilo (100 ml) y un mínimo de metanol, y se lavó con HCl 1 N (2 x 50 ml). La capa de acetato de etilo se secó (MgSO₄) y el disolvente se separó a vacío para producir 0,52 g de un aceite ámbar. RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 12,53 (s, 1H); 8,91 (d, 1H, J = 8Hz), 8,23 (d, 1H, J = 7Hz), 8,08 (d, 3H, J = 7Hz); 7,62 (t, 1H, J = 6Hz); 7,11 (t, 2H, J = 7Hz); 5,30 (s, 2H); 4,30 (s, 2H); 3,30 (s, 3H); 2,72 (t, 2H, J = 7Hz); 1,72 (t de t, 2H, J = 7,7Hz), 1,31 (t de q, 2H, J = 7,7Hz); 0,83 (t, 3H, J = 7Hz); Anal. calc. para C₂₅H₂₅ClN₃O₄ (H₂O)_{1,5}: C, 59,81; H, 5,85; Cl, 7,36. Encontrado: C, 59,789; H, 6,38; Cl, 7,51.

60

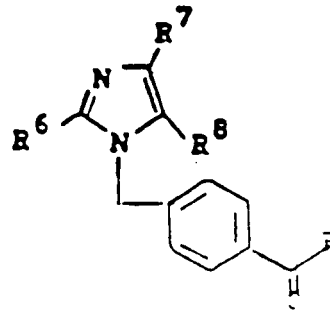
Los Ejemplos 79 - 84 en la *Tabla 5* se hicieron o se podrían haber hecho mediante procedimientos descritos en el Ejemplo 78 y mediante procedimientos bien conocidos por un experto en la técnica.

Tabla 5

5

10

15



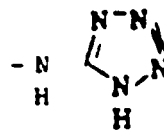
Ej.

20

<u>n°</u>	<u>R⁶</u>	<u>R⁷</u>	<u>R⁸</u>	<u>R</u>	<u>P.F. (°C)</u>
-----------	----------------------	----------------------	----------------------	----------	------------------

79

n-butilo Cl CH₂OCH₃



(> 300)^a

25

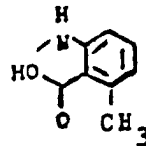
30

Ej.

<u>n°</u>	<u>R⁶</u>	<u>R⁷</u>	<u>R⁸</u>	<u>R</u>	<u>P.F. (°C)</u>
-----------	----------------------	----------------------	----------------------	----------	------------------

80

n-butilo Cl CH₂OCH₃

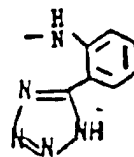


(cristal)^b

35

81

n-butilo Cl CH₂OCH₃

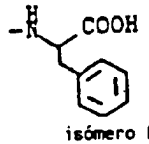


(sólido blanco)^c

40

82

n-butilo Cl CH₂OCH₃

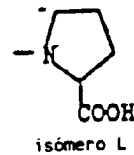


149-152

50

83

n-butilo Cl CH₂OCH₃

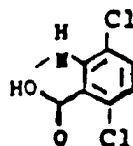


134.5-136.0

55

84

n-butilo Cl CH₂OCH₃



60

ES 2 063 734 T3

^a RMN (200 MHz, DMSO - d₆) δ 8,01 (d, 2H, J = 7Hz); 7,17 (d, 2H, J = 7Hz); 5,31 (s, 2H); 4,27 (s, 2H); 3,18 (s, 3H); 2,50 (t, 2H, J = 7Hz); 1,50 (t de t, 2H, J = 7,7Hz); 1,21 (t de t, 2H, J = 7,7Hz); 0,80 (t, 3H, J = 7Hz).

5 ^b RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 11,52 (s, 1H); 8,55 (d, 1H, J = 7Hz); 8,0 (d, 2H, J = 7Hz); 7,41 (t, 1H, J = 7Hz); 7,14 (d, 2H, J = 7Hz); 7,04 (d, 1H, J = 7Hz); 5,30 (s, 2H); 4,25 (s, 2H); 3,30 (s, 3H); 2,73 (t, 2H, J = 7Hz); 2,60 (s, 3H); 1,68 (t de t (ancho), 2H); 1,29 (t de q, 2H, J = 7,7 Hz); 0,81 (t, 3H, J = 7Hz).

10 ^c RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 12,05 (s, 1H); 8,88 (d, 1H, J = 7Hz), 8,23 (d, 2H, J = 8Hz), 8,11 (d, 1H, J = 7Hz); 7,51 (t, 1H, J = 7Hz); 7 - 25 - 7,11 (m, 3H); 5,29 (s, 2H); 4,31 (s, 2H); 3,29 (s, 3H); 2,62 (t, 2H, J = 7Hz); 1,63 (t de t, 2H, J = 7,7Hz), 1,26 (t de t, 2H, J = 7,7Hz), 0,75 (t, 3H, J = 7Hz), IR: 1621,753 cm⁻¹.

Ejemplo 85

15

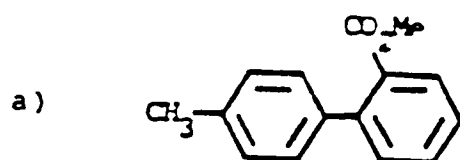
Parte A:

Preparación de 4' - metilbifenil - 3 - carboxilato de metilo

20 A una solución agitada de 25,2 g de 3 - yodobenzoato de metilo y 21,0 g de 4 - yodotolueno a 180 - 190°C bajo atmósfera de nitrógeno se añadieron 30,3 g de polvo de cobre por porciones durante 1 hora. Cuando se hubo añadido aproximadamente un tercio del cobre, la reacción se inició y la temperatura aumentó espontáneamente hasta 240°C. La mezcla se dejó enfriar a 210°C, seguidamente se mantuvo a 210°C durante la adición del cobre restante y durante una hora adicional. La mezcla se dejó enfriar a 25 temperatura ambiente y se filtró empleando benceno como disolvente; el filtrado resultante se concentró en vacío para proporcionar el producto en bruto. Una cromatografía de columna sobre gel de sílice (elución = 50 - 100% de benceno/hexano) seguida de destilación suministró 7,60 g de 4' - metilbifenil - 3 - carboxilato de metilo (p.e.: 114 - 115°C (0,025 torr)] en forma de un aceite incoloro; RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 8,27 (s ancho, 1H); 7,99 (d, 1H); 7,77 (d, 1H); 7,50 (t, 1H); 7,39 (A₂B₂, 4H); 3,94 (s, 3H); 2,41 30 (s, 3H).

Los siguientes materiales de partida de metilbifenilo se prepararon empleando el procedimiento anterior

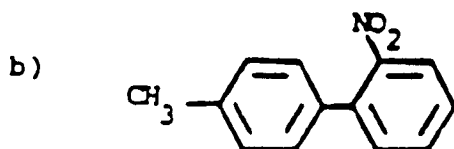
35



RMN (200 MHz, CDCl₃)

δ 7,78 (d, 1H); 7,46 (d, 1H); 7,35 (t, 2H); 7,19 (s, 4H); 3,64 (s, 3H); 2,37 (s, 3H)

45



δ 7,80 (d de d, 1H); 7,57 (t de d, 1H); 7,41 (m, 2H); 7,19 (s, 4H); 2,37 (s, 3H)

55

De forma alternativa, se pueden preparar 4' - metilbifenil - 2 - carboxilato de metilo (compuesto a) y 4' - metilbifenil - 2 - carboxilato de terc - butilo mediante la química descrita por A. Meyers por medio del siguiente procedimiento en cinco etapas.

Etapa 1:

60

Preparación de cloruro de 2 - metoxibenzoilo

A 30 g de ácido anísico en 500 ml de un matraz de fondo redondo se añadieron gota a gota 500 ml de cloruro de tionilo. Después de que se añadió todo el cloruro de tionilo, la mezcla de reacción se agitó a

ES 2 063 734 T3

temperatura ambiente durante 18 horas. Seguidamente, se destiló el cloruro de tionilo en exceso mediante un aspirador de agua y el líquido restante se destiló a vacío (82°C/0,7 mm de Hg). El cloruro de 2 - metoxibenzoilo deseado se obtuvo en forma de un líquido incoloro, 32 g.

5 Etapa 2:

Preparación de 4,4 - dimetil - 2 - (2 - metoxifenil) oxazolina

10 Se disolvieron 20 g de 2 - amino - 2 - metil - 1 - propanol en 100 ml de cloruro de metileno y la mezcla se enfrió con hielo. Mientras tanto, 17 g de cloruro de 2 - metoxibenzoilo de la Etapa 1 se colocaron en un embudo cuentagotas, se diluyeron con 50 ml de cloruro de metileno y se añadieron gota a gota. Después de la adición del cloruro ácido, el hielo de refrigeración se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas.

15 La mezcla de reacción se concentró para separar el disolvente, y los sólidos obtenidos se trituraron con agua, se recogieron por filtración y se lavaron con agua. Los sólidos así obtenidos se secaron a vacío para proporcionar un sólido luminoso incoloro, 20,5 g.

20 El sólido se colocó en 200 ml de un matraz de fondo redondo y se añadieron lentamente 22 ml de cloruro de tionilo al sólido sin disolvente alguno. Al comienzo de la adición la reacción era vigorosa, pero era controlable. Después de que se completó la adición de cloruro de tionilo, la mezcla de reacción amarilla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en 200 ml de éter y los sólidos resultantes se recogieron y se lavaron con éter. Los sólidos se disolvieron en 100 ml de agua y el pH de la solución se ajustó a 10 añadiendo NaOH 1 N. La solución acuosa se extrajo en éter 25 3 veces. Los extractos de éter combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido blanco, 18 g; p.f. 70 - 72°C.

Etapa 3:

30 *Preparación de 2 - (4' - metilbifenil - 2 - il - 4,4 - dimetiloxazolina*

Se preparó reactivo de Grignard de 4 - metilfenilo a partir de 2,5 g de magnesio y 13 ml de 4 - bromotolueno en 200 ml de THF anhidro. El reactivo de Grignard se añadió a 10 g del producto de la Etapa 2 en 100 ml de THF anhidro y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. 35 La mezcla de reacción se concentró y el residuo se trató con 200 ml de solución saturada de NH₄Cl y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Seguidamente, la solución acuosa se extrajo con acetato de etilo. El producto en bruto obtenido tras la concentración de los extractos de acetato de etilo se purificó mediante cromatografía rápida de columna (gel de sílice, hexano:acetato de etilo = 2:1) para proporcionar el compuesto deseado en forma de un líquido incoloro, 11,8 g.

40 Etapa 4:

Preparación de ácido 4' - metilbifenil - 2 - carboxílico

45 Una mezcla de 10 g del producto de la Etapa 3 y 200 ml de HCl 4,5 N se llevaron a reflujo durante 12 horas. Durante este período de tiempo, el compuesto deseado se aisló en forma de un aceite marrónáceo que flotaba en la superficie del medio de reacción. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. El producto que era aceitoso comenzó a solidificar inicialmente tras enfriar. El producto se extrajo con etil éter. Tras concentrar el extracto de éter, se obtuvo el producto deseado en forma de un sólido 50 incoloro, 7 g, p.f. 140 - 142°C.

Etapa 5:

Esterificación de ácido 4' - metilbifenil - 2 - carboxílico

55 *Preparación de 4' - metilbifenil - 2 - carboxilato de metilo*

A 100 ml de metanol se añadieron gota a gota 5 ml de cloruro de acetilo con hielo para enfriar. Después de agitar la mezcla durante 15 minutos, se añadieron 5 g de ácido de la Etapa 4 de una vez y la 60 mezcla se llevó a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró para separar el disolvente y se obtuvo el éster de metilo deseado en forma de un líquido espeso, 5 g.

Preparación de 4' - metilbifenil - 2 - carboxilato de terc - butilo

A una solución de 42,4 g de ácido 4' - metilbifenil - 2 - carboxílico en 200 ml de cloruro de metileno a 0°C se añadieron gota a gota 20 ml de cloruro de oxalilo. La reacción se dejó calentar a 25°C y seguidamente se agitó a 25°C durante 3 horas. El disolvente se separó a vacío. El residuo se disolvió en benceno, y seguidamente se separó el benceno a vacío para proporcionar 46,1 g de cloruro ácido en bruto.

El cloruro ácido anteriormente preparado se disolvió en 600 ml de tetrahidrofurano. A esta solución a 0°C se añadieron 26,0 g de t - butóxido de potasio por porciones, de forma que la temperatura de reacción no sobrepasara 15 - 20°C. Seguidamente, la mezcla resultante se dejó agitar a 25°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua, y la emulsión resultante se extrajo con dietil éter. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. La destilación proporcionó 49,5 g de 4' - metilbifenil - 2 - carboxilato de terc - butilo (p.e. 115 - 120°C/0,05 torr). RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 7,73 (d de d, 1H); 7,46 - 7,27 (m, 3H); 7,18 (s, 4H); 2,40 (s, 3H); 1,30 (s, 9H).

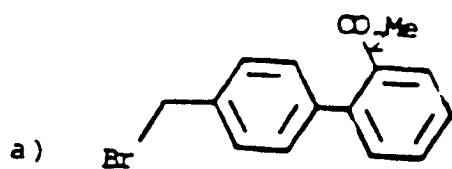
Parte B:

Preparación de 4' - bromometilbifenil - 3 - carboxilato de metilo

Una solución de 7,31 g de 4' - metilbifenil - 3 - carboxilato de metilo, 5,75 g de N - bromosuccinimida, 0,125 g de azo(bisobutironitrilo) y 500 ml de tetracloruro de carbono se llevó a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la suspensión resultante se filtro y seguidamente se concentró a vacío para proporcionar 9,90 g de 4' - bromometilbifenil - 2 - carboxilato de metilo en bruto que se utilizaron en una reacción posterior sin purificación adicional; RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 8,28 (s, 1H); 8,05 (d, 1H); 7,79 (d, 1H); 7,7 - 7,48 (m, 5H); 4,55 (s, 2H); 3,98 (s, 3H).

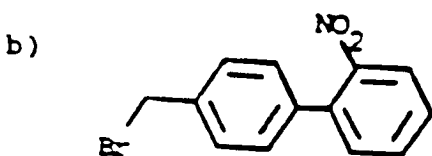
Los siguientes productos intermedios de bromo etilbifenilo se prepararon utilizando el procedimiento anterior.

30

RMN (200 MHz, CDCl₃)

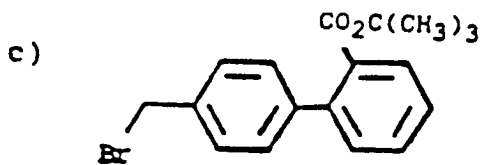
δ 7,82 (d, 1H); 7,59-7,23 (m, 7H); 4,52 (s, 2H); 3,62 (s, 3H)

35



δ 7,86 (d de d, 1H); 7,62 (t de d, 1H); 7,53-7,21 (m, 6H); 4,52 (s, 2H)

45



δ 7,79 (d, 1H); 7,56-7,24 (m, 7H); 4,51 (s, 2H); 1,25 (s, 9H).

50

Parte C:

55

Preparación de 1 - [(3' - carbometoxibifenil - 4 - il)metil] - 2 - butil - 4 - cloro - 5 - hidroximetil - imidazol

A una suspensión de 2,43 g de metóxido de sodio en 20 ml de metilformamida a 25°C se añadió una solución de 5,00 g de 2 - butil - 4(5) - cloro - 5(4) - hidroximetil - imidazol en 15 ml de DMF. La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 0,25 horas y seguidamente a esta mezcla se le añadió gota a gota una solución de 9,90 g de 4' - bromometilbifenil - 3 - carboxilato de metilo en 15 ml de DMF. Finalmente, la mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 4 horas. Después de enfriar a 25°C, el disolvente se separó a

60

ES 2 063 734 T3

vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo, y esta solución se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se cocentró. El producto en bruto contiene dos regioisómeros, siendo el que se mueve más rápido por TLC el isómero más potente. Una cromatografía de columna sobre gel de sílice (elución. 10 - 25% de acetato de etilo/benceno) proporcionó 3,85 g de 1 - [(3' - carbometoxibifenil - 4 - il)metil] - 2 - butil - 4 - cloro - 5 - hidroximetilimidazol (p.f. 162 - 163°C), el regioisómero de R_f más elevada; RMN (200 MHz, $CDCl_3$) δ 8,24 (s, 1H); 8,03 (d, 1H); 7,76 (d, 1H); 7,52 (t, 1H); 7,33 (A_2B_2 , 4H); 5,27 (s, 2H), 4,52 (d, 2H); 3,93 (s, 3H); 2,60 (t, 2H); 1,89 (t, 1H); 1,67 (quint., 2H); 1,35 (sext. 2H); 0,88 (t, 3H).

10 Parte D:

Preparación de 1 - [(3' - carbometoxibifenil - 4 - il)metil] - 2 - butil - 5 - hidroximetilimidazol

Una mezcla de 1,00 g 10% de paladio/carbono y 1,00 g de 1 - [3' - carbometoxibifenil - 4 - il)metil] - 2 - butil - 4 - cloro - 5 - hidroximetil - imidazol en 20 ml de metanol se agitó a 25°C durante cinco minutos. Se hizo burbujear gas hidrógeno en la solución, y la mezcla se agitó bajo H_2 (g) (1 atm.) a 25°C durante 3,5 horas. La mezcla se filtró, y la solución resultante se concentro a vacío. Una cromatografía de columna (elución: 0 - 5% de metanol/cloroformo) suministró 0,33 g de 1 - [(3' - carbometoxibifenil - 4 - il)metil] - 2 - butil - 5 - hidroximetil - imidazol. RMN (200 MHz, $DMSO - D_6$) δ 8,20 (s, 1H); 7,98 (d, 2H); 7,65 (t, 1H); 7,41 (A_2M_2 , 4H); 6,80 (s, 1H); 5,30 (s, 2H); 5,12 (t, 1H); 4,37 (d, 2H); 3,90 (s, 3H); 2,52 (t, 2H); 1,51 (quint., 2H); 1,27 (sext., 2H); 0,80 (t, 3H).

Los siguientes productos intermedios mostrados a continuación se prepararon también mediante los procedimientos descritos en la Parte C o las Partes C y D anteriores.

25

30

(Ver Tabla en la página siguiente)

35

40

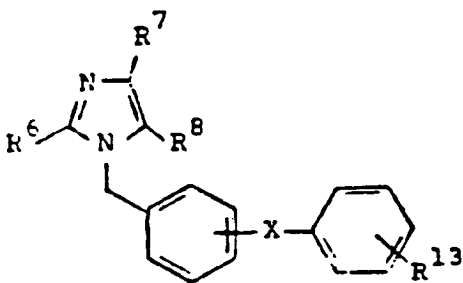
45

50

55

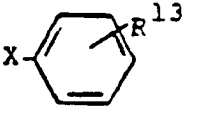
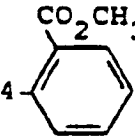
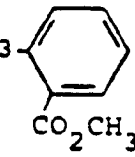
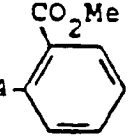
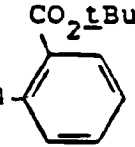
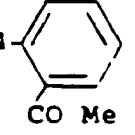
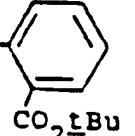
60

5



10

15

<u>R⁶</u>	<u>R⁷</u>	<u>R⁸</u>		<u>P.F. (°C)</u>
n-butilo	Cl	CH ₂ OH		162-163
n-butilo	Cl	CH ₂ OH		(seeite) ^a
n-butilo	H	CH ₂ OH		139-141
n-butilo	I	CH ₂ OH		125-126
n-butilo	CH ₂ OH Cl			116-118
n-butilo	CH ₂ OH Cl			122-124

50

55

60

ES 2 063 734 T3

^a RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 7,82 (d de d, 1H); 7,58 (t de d, 1H); 7,44 (t de d, 1H); 7,35 (d de d, 1H); 7,11 (A_zB_z, 4H); 5,21 (s, 2H); 4,46 (s, 2H); 2,59 (t, 2H); 1,60 (quint., 2H); 1,29 (sext., 2H); 0,82 (t, 3H).

5 Parte E:

Preparación de 1 - [(3' - carboxibifenil - 4 - il)metil] - 2 - butil - 4 - cloro - 5 - hidroximetil - imidazol

Una solución de 0,30 g de 1 - [(3' - carbometoxi - bifenil - 4 - il)metil] - 2 - butil - 4 - cloro - 5 - hidroximetil - imidazol en 16 ml de etanol y 8 ml de hidróxido de sodio acuoso al 10% se llevó a reflujo durante 5 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se filtró y el disolvente se separó a vacío. El residuo se disolvió en agua, y la solución se acidificó a pH 3,5 utilizando ácido clorhídrico. El sólido precipitado se recuperó por filtración y se recrystalizó en etanol acuoso para suministrar 0,24 g de 1 - [(3' - carboxibifenil - 4 - il)metil] - 2 - butil - 4 - cloro - 5 - hidroximetil - imidazol (p.f. 180 - 181°C); RMN (200 MHz, DMSO - D₆) δ 8,26 (s, 1H); 8,04 (d, 1H); 7,77 (d, 1H); 7,52 (t, 1H); 7,36 (A₂M₂, 4H); 5,30 (s, 2H); 4,48 (s, 2H); 2,57 (t, 2H); 1,64 (quint., 2H); 1,34 (sext., 2H); 0,087 (t, 3H).

Ejemplo 86

20 Parte A:

Preparación de 1 - [(3' - carbometoxibifenil - 4 - il)metil] - 2 - butil - 4 - cloro - 5 - metoximetil - imidazol

Una solución de 5,00 g de 1 - [(3' - carbometoxibifenil - 4 - il)metil] - 2 - butil - 4 - cloro - 5 - hidroximetil - imidazol y 1,0 ml de ácido sulfúrico conc. en 200 ml de metanol se llevó a reflujo durante 20 horas. Después de enfriar, el disolvente se separó a vacío, y el residuo se vertió en solución saturada de bicarbonato de sodio. La mezcla resultante se extrajo con cloruro de metileno, y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. Una cromatografía de columna sobre gel de sílice (elución: 0 - 20% de acetato de etilo/benceno) suministró 5,35 g de 1 - [(3' - carbometoxibifenil - 4 - il)metil] - 2 - butil - 4 - cloro - 5 - metoxi - metilimidazol; RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 8,26 (t, 1H); 8,03 (d de t, 1H); 7,76 (d de t, 1H); 7,51 (t, 1H); 7,33 (A₂M₂, 4H); 5,20 (s, 2H); 4,31 (s, 2H); 3,94 (s, 3H); 3,27 (s, 3H); 2,59 (t, 2H); 2,68 (quint., 2H); 1,34 (sext., 2H); 0,87 (t, 3H).

35 Los siguientes productos intermedios se prepararon o se podrían haber preparado utilizando el procedimiento anteriormente descrito.

40

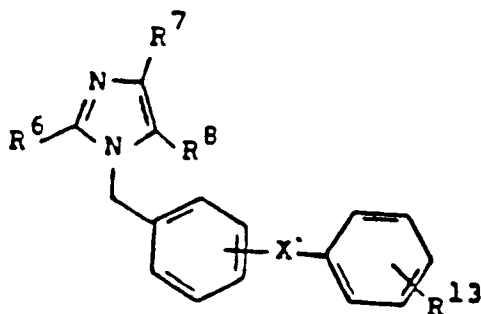
(Ver Tabla en la página siguiente)

45

50

55

60



5

10

15

20

25

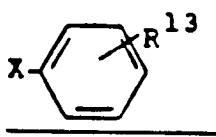
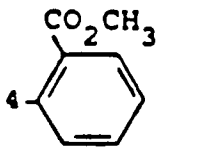
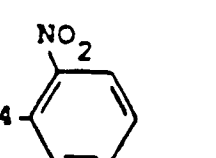
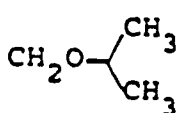
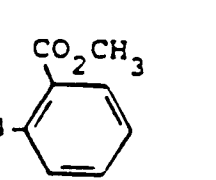
30

35

40

45

50

<u>R⁶</u>	<u>R⁷</u>	<u>R⁸</u>		<u>MP (°C)</u>
n-butilo	Cl	CH ₂ OCH ₃		aceite ^b
n-butilo	Cl	CH ₂ OCH ₃		aceite ^b
n-butilo	Cl			aceite ^c

^a RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 7,82 (d, 1H, J = 7Hz); 7,50 (t, 1H, J = 7Hz); 7,38 (t, 1H, J = 7Hz); 7,30 (d, 1H, J = 7Hz); 7,26 (d, 2H; J = 10Hz); 7,00 (d, 2H, J = 10Hz); 5,14 (s, 2H); 4,32 (s, 2H); 3,63 (s, 3H); 3,28 (s, 3H); 2,60 (t, 2H, J = 7Hz); 1 - 70 (t de t, 2H, J = 7,7Hz), 1,36 (t, de q, 2H, J = 7,7Hz); 0,89 (t, 3H, J = 7Hz).

^b RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 7,88 (d de d, 1H), 7,63 (t de d, 1H); 7,51 (t de d, 1H); 7,41 (d de d, 1H); 7,17 (A₂B₂, 4H); 5,20 (s, 2H); 4,30 (s, 2H); 3,27 (s, 3H); 2,59 (t, 2H); 1,67 (quint., 2H); 1,35 (sext., 2H); 0,87 (t, 3H).

^c RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 7,84 (d, 1H); 7,53 (t, 1H); 7,40 (t, 1H); 7,29 (m, 3H); 7,04 (d, 2H); 5,22 (s, 2H); 4,36 (s, 2H); 3,65 (s, 3H); 3,61 (sept., 1H); 2,59 (t, 2H); 1,68 (quint., 2H); 1,33 (sext., 2H); 1,14 (d, 6H); 0,88 (t, 3H).

Parte B:

55 *Preparación de 1 - [(3' - carboxibifenil - 4 - il) - metil] - 2 - butil - 4 - cloro - 5 - metoximetil - imidazol*

Mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 85, Parte E, se prepararon 3,35 g del compuesto del título a partir de 5,35 g de 1 - [(3' - carbometoxi)bifenil - 4 - il]metil - 2 - butil - 4 - cloro - 5 - metoximetilimidazol; RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 8,33 (s, 1H); 8,11 (d, 1H); 7,80 (d, 1H); 7,55 (t, 1H); 7,34 (A₂M₂, 4H); 5,21 (s, 2H); 3,27 (s, 3H); 2,63 (t, 2H); 1,68 (quint., 2H); 1,34 (sext., 2H); 0,86 (t, 3H).

60

Ejemplo 87

Preparación de 1 - [(3' - carboxibifenil - 4 - il)metil] - 2 - butil - 4 - cloro - 5 - acetoximetilimidazol

5 Una solución de 0,10 g de 1 - [(3' - carboxibifenil - 4 - il)metil] - 2 - butil - 4 - cloro - 5 - hidroximetilimidazol, 5 mg de N,N - dimetilaminopiridina, 010 ml de anhídrido acético y 0,14 ml de trietilamina en 8 ml de tetrahidrofurano se agitó durante 4,5 horas a 25°C. La mezcla de reacción se vertió en agua, y se añadió hidróxido de sodio acuoso diluido hasta que el pH de la solución permaneció en el intervalo de pH 8 - 9. Seguidamente, la solución se acidificó hasta pH 3,5 utilizando ácido clorhídrico acuoso al 10% y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron. Una cromatografía de columna sobre gel de sílice (elución: 0,5% de i - propanol/cloroformo) suministró 0,065 g de 1 - [(3' - carboxibifenil - 4 - il)metil] - 2 - butil - 4 - cloro - 5 - acetoximetilimidazol, p.f. 172 - 173°C; RMN (200 MHz, DMSO - D₆) δ 8,17 (s, 1H); 7,93 (t, 2H); 7,61 (t, 1H); 7,43 (A₂M₂, 4H); 5,32 (s, 2H); 4,99 (s, 2H); 2,60 (t, 2H); 1,76 (s, 3H); 1,53 (quint., 2H); 1,28 (sext., 2H); 0,82 (t, 3H).

Ejemplo 88

20 *Preparación de 1 - [(3' - trimetilacetoximetoxicarbonilbifenil - 4 - il)metil] - 2 - butil - 4 - cloro - 5 - hidroximetil - imidazol*

A una solución de 1,25 g de 1 - [(3' - carboxibifenil - 4 - il)metil] - 2 - butil - 4 - cloro - 5 - hidroximetilimidazol en 100 ml de dimetilformamida a 25° se añadieron 0,17 g de metóxido de sodio y seguidamente, después de 5 minutos, 0,45 g de trimetilacetato de clorometilo. La mezcla se agitó a 25°C durante 4 días. El disolvente se separó a vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo. Esta solución se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. Una cromatografía de columna sobre gel de sílice proporcionó 1,38 g del producto en forma de un sólido vítreo. RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 7,87 (d, 1H); 7,54 (t, 1H); 7,43 (t, 1H); 7,29 (d, 1H); 7,11 (A₂B₂, 4H); 5,72 (s, 2H); 4,51 (s, 2H); 2,61 (t, 2H); 2,06 (s ancho, 1H); 1,68 (quint., 2H); 1,36 (sext., 2H); 1,17 (s, 9H); 0,88 (t, 3H).

Ejemplo 89

Parte A:

35 *Preparación de ácido 4' - metilbifenil - 2 - carboxílico*

Se mezclaron 4' - metilbifenil - 2 - carboxilato de metilo (10,0 g, 44,2 mmoles de 1 eq.), KOH 0,5 N en metanol (265,5 ml, 133 mmoles, 3 eq.), y agua (50 ml) y se llevaron a reflujo bajo atmósfera de N₂. Después de 5 horas, el disolvente se separó a vacío y se añadieron agua (200 ml) y acetato de etilo (200 ml). La capa acuosa se acidificó con ácido clorhídrico concentrado hasta un pH de 3 y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml), las capas orgánicas se recogieron, se secaron (MgSO₄) y el disolvente se separó a vacío para producir 8,71 g de un sólido blanco, p.f. 140,0 - 145,0°C. RMN (200 MHz, DMSO - d₆) δ 7,72 (d, 1H, J = 7Hz); 7,56 (t, 1H, J = 7Hz); 7,45 (d, 1H, J = 7Hz); 7,40 (t, 1H, J = 7Hz); 7,25 (s, 4H); 2,36 (s, 3H). Anal. calc. para C₁₄H₁₂O₂: C, 79,23; H, 5,70. Encontrado: C, 79,22; H, 5,47.

Parte B:

50 *Preparación de 4' - metil - 2 - cianobifenilo*

Se mezclaron ácido 4' - metilbifenil - 2 - carboxílico (8,71 g, 41 mmoles, 1 eq.) y cloruro de tionilo (30,0 ml, 411 mmoles, 10 eq.) y se llevaron a reflujo durante 2 horas. El cloruro de tionilo en exceso se separó a vacío y el residuo se recogió en tolueno. El tolueno se separó mediante evaporación rotatoria y este procedimiento de evaporación de tolueno se repitió para asegurar que se separó la totalidad del cloruro de tionilo. Seguidamente, el cloruro ácido en bruto se añadió lentamente a NH₄OH (50 ml) concentrado frío (0°C) de forma que la temperatura se mantuviera por debajo de 15°C. Después de 15 minutos de agitación, se añadió agua (100 ml) y precipitaron sólidos. Estos se recogieron, se lavaron bien con agua y se secaron bajo alto vacío sobre P₂O₅ en un desecador durante una noche para producir 7,45 g de un sólido blanco; p.f. 126,0 - 128,5°C. RMN (200 MHz, DMSO - d₆) δ 7,65 - 7,14 (m, 10H); 2,32 (s, 3H). 60 Anal. calc. para C₁₄H₁₃NO: C, 79,59; H, 6,20; N, 6,63. Encontrado C, 79,29; H, 6,09; N, 6,52.

La amida del producto anterior (7,45 g, 35 mmoles, 1 eq.) y cloruro de tionilo (25,7 ml, 353 mmoles,

10 eq.) se mezclaron y se llevaron a reflujo durante 3 horas. El cloruro de tionilo se separó utilizando el mismo procedimiento anteriormente descrito. El residuo se lavó con un poco de hexano que solubilizó parcialmente el producto, pero separó la impureza y produjo también 6,64 g de un sólido blanco; p.f. 44,0 - 47,0°C. RMN (200 MHz, DMSO - d_6) δ 7 - 95 (d, 1H, J = 8Hz); 7,78 (t, 1H, J = 7Hz); 7,69 - 7,32 (m, 6H); 2,39 (s, 3H). Anal. Calc. para $C_{14}H_{11}N$: C, 87,01; H, 5,74. Encontrado. C, 86,44; H, 5,88.

Parte C:

Preparación de 4' - bromometil - 2 - cianobifenilo

10 Se bromó 4' - metil - 2 - cianobifenilo (5,59 g) en la posición bencílica mediante el procedimiento del Ejemplo 85, Parte B, utilizando peróxido de benzoilo como iniciador. El producto se recrystalizó en éter para producir 4,7 g de producto, p.f. 114,5 - 120,0°C. RMN (200 MHz, $CDCl_3$) δ 7,82 - 7,37 (m, 8H); 4,50 (s, 2H). Anal. calc. para $C_{14}H_{10}BrN$: C, 61,79; H, 3,70; N, 5,15. Encontrado: C, 62,15; H, 3,45; N, 15 4,98.

Parte D:

Preparación de 2 - n - butil - 4 - cloro - 1 - [(2' - cianobifenil - 4 - il)metil] - 5 - (hidroximetil)imidazol

20 Se alquiló 4' - bromometil - 2 - cianobifenilo (4,6 g) en 2 - n - butil - 4 - cloro - 5(hidroximetil)imidazol mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Parte A. El tratamiento y cromatografía rápida en hexano/acetato de etilo 1:1 sobre gel de sílice para separar los productos regioisómeros produjeron 2,53 g del isómero de elución más rápida. Una recrystalización en acetonitrilo produjo 1,57 g de producto analíticamente puro; p.f. 153,5 - 155,5°C. RMN (200 MHz, $CDCl_3$) δ 7,82 - 7,43 (m, 6); 7,12 (d, 2, J = 8Hz); 5,32 (s, 2); 4,52 (s, 2); 2,62 (t, 2, J = 7Hz); 1,70 (t de t, 2, J = 7,7Hz); 1,39 (t de q, 2, J = 7,7Hz); 0,90 (t, 3, J = 7 Hz); Anal. calc. para $C_{22}H_{22}ClN_3O$: C, 69,56; H, 5,84; N, 11,06. Encontrado: C, 69,45; H, 5,89; N, 10,79.

30 Parte E:

Preparación de 2 - n - butil - 4 - cloro - 5 - hidroximetil - 1 - [(2' - (1H - tetrazol - 5 - il)bifenil - 4 - il)metil]imidazol

35 Se convirtió 2 - n - butil - 4 - cloro - 1 - [(2' - cianobifenil - 4 - il)metil] - 5 - (hidroximetil)imidazol (11,93 g) en el producto anterior mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 90, Parte C. El producto se purificó mediante cromatografía rápida en acetato de etilo al 100% a etanol al 100% sobre gel de sílice, para producir 5,60 g de un sólido amarillo luminoso. Una recrystalización en acetonitrilo produjo 4,36 g de cristales amarillos luminosos que todavía fundían ampliamente. Los cristales se recogieron en 40 100 ml de acetonitrilo caliente. El sólido que no se disolvió se filtró para producir 1,04 g de producto en forma de un sólido amarillo luminoso; p.f. 183,5 - 184,5°C. Tras enfriar, las aguas madres produjeron 1,03 g adicionales de producto en forma de un sólido amarillo luminoso; p.f. 179 - 180,0°C. RMN (200 MHz, DMSO - D_6) δ 7,75 - 7,48 (m, 4H), 7,07 (d, 2H, J = 9Hz); 7,04 (d, 2H, J = 9Hz); 5,24 (s, 2H); 5,24 (ancha, 1H); 4,34 (s, 2H); 2,48 (t, 2H, J = 7Hz); 1,48 (t de t, 2H, J = 7,7Hz); 1,27 (t, de q, 2H, J = 45 7,7 Hz); 0,81 (t, 3H, J = 7Hz). Anal. calc. para $C_{22}H_{23}ClN_6O$: C, 62,48; H, 5,48; Cl, 8,38. Encontrado para los sólidos que no se disolvieron en 100 ml de acetonitrilo: C, 62,73; H, 5,50; Cl, 8,26. Encontrado para los sólidos obtenidos a partir de las aguas madres: C, 62,40 H, 5,23; Cl, 8,35.

Ejemplo 90

50 Parte A:

Preparación de 2 - n - butil - 4 - cloro - 5 - cloro - metil - 1 - [(2' - cianobifenil - 4 - il)metil]imidazol sal de HCl

55 Se convirtió 2 - n - butil - 4 - cloro - 5 - hidroximetil - 1 - [(2' - cianobifenil - 4 - il)metil]imidazol (15,00 g, 39,3 mmoles, 1 eq.) en el cloruro mediante el procedimiento del ejemplo 1, Parte B. El tiempo de reacción fue 5 horas. El producto sólido en bruto se lavó con éter para separar el color amarillo. Seguidamente, el producto en polvo blanco sólido se secó bajo vacío elevado para producir 10,12 g; p.f. 152,0 - 154,0°C. RMN (200 MHz, $CDCl_3$) δ 7,85 - 7,46 (m, 6H); 7,20 (d, 2H, J = 10Hz); 5,47 (s, 2H); 4,50 (s, 2H); 3,06 (t, 2H, J = 7Hz); 1,82 (t, de t, 2H, J = 7,7Hz); 1,45 (t, de q, 2H, J = 7,7Hz); 0,94 (t, 3H, J = 7Hz). Peso molec. calc. para $C_{22}H_{21}N_3$: 397,1113. Encontrado: 397,1105.

Parte B:

Preparación de 2 - n - butil - 4 - cloro - 1 - [(2' - cianobifenil - 4 - il)metil] - 5 - (metoximetil)imidazol

5

Se mezclaron sal de 2 - n - butil - 4 - cloro - 5 - clorometil - 1 - [(2' - cianobifenil - 4 - il)metil]imidazol.HCl (5,00 g, 11,5 mmoles, 1 eq.), metóxido de sodio (1,37 g, 25,3 mmoles, 2,2 eq.) y metanol (100 ml) y se agitó durante 3 días. El disolvente se separó a vacío y se añadieron acetato de etilo (200 ml) y agua (200 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml). Las capas orgánicas se secaron (MgSO₄), el disolvente se separó a vacío y el residuo se sometió a cromatografía rápida sobre gel de sílice en hexano/acetato de etilo 1:1 para producir 4,06 g de un aceite amarillo luminoso claro. RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 7,82 - 7,43 (m, 6); 7,10 (d, 2H, J = 7Hz); 5,23 (s, 2H); 4,32 (s, 2H); 3,30 (s, 3H); 2,60 (t, 2H, J = 7Hz); 1,70 (t de t, 2H, J = 7,7Hz); 1,38 (t de q, 2H, J = 7,7Hz), 0,89 (t, 3H, J = 7Hz.) Anal. calc. para C₂₃H₂₄ClN₃O: C, 68,11; H, 6,54; Cl, 9,58. Encontrado; H, 6,11; Cl, 9,51. peso molec. calc. para C₂₃H₂₄ClN₃O: 393,1607. Encontrado: 393,1616.

15

Parte C:

Preparación de 2 - n - butil - 4 - cloro - 5 - metoxi - metil - 1 - [(2' - (1H - tetrazol - 5 - il)bifenil - 4 - metil]imidazol

20

Se mezclaron 2 - n - butil - 4 - cloro - 1 - [(2' - cianobifenil - 4 - il)metil] - 5 - metoximetilimidazol (3,94 g, 10 mmoles, 1 eq.), azida de sodio (1,95 g, 30 mmoles, 3 eq.) y cloruro de amonio (1,60 g, 30 mmoles, 3 eq.) y se agitó en DMF (150 ml) en un matraz de fondo redondo conectado a un condensador a reflujo bajo atmósfera de N₂. Seguidamente, se utilizó un baño de aceite con un controlador de temperatura para calentar la reacción a 100°C durante 2 días, después de lo cual la temperatura se elevó a 120°C durante 6 días. La reacción se enfrió y se añadieron 3 equivalentes más tanto de cloruro de amonio como de azida de sodio. La reacción se calentó de nuevo durante 5 días más a 120°C. La reacción se enfrió, las sales inorgánicas se filtraron y el disolvente del filtrado se separó a vacío. Se añadieron agua (200 ml) y acetato de etilo (200 ml) al residuo y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml), las capas orgánicas se recogieron, se secaron (MgSO₄) y el disolvente se separó a vacío para producir un aceite amarillo oscuro. Una cromatografía rápida en acetato de etilo al 100% produjo 3,54 g de un cristal blanco. RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 7,83 (d, 2H, J = 7Hz); 7,59 (t, 1H, J = 7Hz); 7,50 (t, 1H, J = 7Hz); 7,39 (d, 1H, J = 7Hz); 7,0, 3 (d, 2H, J = 8Hz); 6,73 (d, 2H, J = 8Hz); 5,08 (s, 2H); 4,12 (s, 2H); 3,18 (s, 3H); 2,32 (t, 2H, J = 7Hz); 1,52 (t de t, 2H, J = 7Hz); 1,28 (t de q, 2H, J = 7,7Hz); 0,83 (t, 3H, J = 7Hz). Peso molec. calc. para C₂₃H₂₅ClN₆O: 436,1178. encontrado: 436,1750.

30

35

Precaución: La reacción anterior, aunque resultó sin novedad para los autores de la invención, puede ser potencialmente explosiva. Los cristales que se sublimaron y se recogieron en el condensador a reflujo durante la reacción no fueron analizados, pero podrían ser potencialmente azida de amonio. El ácido hidrazoico, que es sensible a los choques, se podría producir también potencialmente durante la reacción y el tratamiento. Se debe adoptar un cuidado extremo.

40

Ejemplo 91

45 Parte A:

Preparación de 2 - butil - 4(5) - hidroximetil - 5(4) - nitroimidazol

50

A una solución de 57,75 g de 2 - butil - 4(5) - hidroximetilimidazol (preparado como se describe en el documento U.S. 4.355.040) en 200 ml de metano acuoso a 25°C se añadió ácido clorhídrico concentrado hasta que el pH de la solución alcanzó pH 3. Seguidamente, el disolvente se separó a vacío, y el residuo se disolvió en 100 ml de cloroformo. A esta solución a 25°C se le añadieron gota a gota 15 ml de cloruro de tionilo, y la mezcla se llevó a reflujo durante 1 hora. Después de enfriar, el disolvente y el cloruro de tionilo en exceso se separaron a vacío para proporcionar un aceite amarillo viscoso.

55

A una solución de 20 ml de ácido sulfúrico concentrado y 10 ml de ácido nítrico concentrado a -10°C se añadió una solución del aceite amarillo, anteriormente preparado, en 10 ml de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla resultante se calentó en un baño de vapor durante 2 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se vertió en agua con hielo, y la emulsión resultante se extrajo con cloroformo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. Seguidamente, el residuo se disolvió en 100 ml de propanol/agua 1:12. Seguidamente, la solución se llevó a reflujo durante 16 horas. Finalmente, después de enfriar, la solución

60

ES 2 063 734 T3

se concentró a vacío. Una cromatografía de columna (elución: metanol/cloroformo) proporcionó 2,64 g de 2 - butil - 4(5) - hidroximetil - 5(4) - nitroimidazol. RMN (200 MHz, DMSO - d_6) δ 12,92 (s ancho, 1H); 5,80 (t ancho, 1H); 4,82 (d, 2H); 2,60 (t, 2H); 1,61 (quint., 2H); 1,25 (sect., 2H); 0,84 (t, 3H).

5 Parte B:

Preparación de 1 - [(2' - terc - butoxicarbonilbifenil - 4 - il)metil] - 2 - butil - 5 - hidroximetil - 4 - nitroimidazol

10 Este compuesto se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 85, Parte C. A partir de 2,64 g de 2 - butil - 4 - (5) - hidroximetil - 5(4) - nitroimidazol y 5,55 g de 4' - bromometilbifenil - 2 - carboxilato de terc - butilo se obtuvieron 2,05 g de 1 - [(2' - terc - butoxicarbonilbifenil - 4 - il)metil] - 2 - butil - 5 - hidroximetil - 4 - nitroimidazol. RMN (200 MHz, $CDCl_3$) δ 7,79 (d, 3H); 7,45 (m, 2H); 7,33 (d, 1H); 7,28 (d, 1H); 7,03 (d, 2H); 5,34 (s, 2H); 4,87 (s, 2H); 2,81 (s ancho, 1H); 2,67 (t, 2H); 1,73
15 (quint., 2H); 1,37 (sext. 2H); 1,27 (s, 9H); 0,90 (t, 3H).

Parte C:

Preparación de 1 - [(2' - carboxibifenil - 4 - il)metil] - 2 - butil - 5 - hidroximetil - 4 - nitroimidazol

20 Una solución de 1,98 g de 1 - [(2' - terc - butoxicarbonil - bifenil - 4 - il)metil] - 2 - butil - 5 - hidroximetil - 4 - nitroimidazol, 20 ml de ácido trifluoroacético y 20 ml de cloruro de metileno se agitó a 25°C durante 1 hora. En este momento, la solución se vertió en agua. La mezcla resultante se ajustó a pH 3 utilizando una solución de hidróxido de sodio al 10% y seguidamente se extrajo con cloroformo. Las fases
25 orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. Una cromatografía de columna (elución: metanol/cloroformo) proporcionó 1,49 g de 1 - [(2' - carboxibifenil - 4 - il)metil] - 2 - butil - 5 - hidroximetil - 4 - nitroimidazol; p.f. 204 - 205, 5°C. RMN (200 MHz, DMSO - d_6) δ (d, 1H); 7,56 (t, 1H); 7,43 (t, 1H); 7,32 (m, 3H); 7,15 (d, 2H); 5,63 (s ancho, 1H); 5,42 (s, 2H); 4,83 (s, 2H); 2,54 (t, 2H); 1,50 (quint., 2H); 1,24 (sext., 2H); 0,76 (t,
30 3H).

Ejemplo 92

Parte A:

35 *Preparación de 1 - [(2' - terc - butoxicarbonil - bifenil - 4 - il)metil] - 2 - butil - 4 - yodo - 5 - (2 - metoxietoximetoximetil)imidazol*

A una solución de 5,56 ml de n - butil - litio 1,6 M/hexano en 80 ml de tetrahidrofurano a 0°C se
40 añadieron gota a gota 1,15 ml de t - butanol. A la solución se añadieron 3,28 g de 1 - [(2' - terc - butoxicarbonilbifenil - 4 - il)metil] - 2 - butil - 5 - hidroximetil - 4 - yodoimidazol y seguidamente 1,15 ml de cloruro de 2 - metoxietoximetilo. La solución resultante se agitó a 25°C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con dietil éter, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. Una cromatografía de columna proporcionó 2,61 g de 1 - [2' - terc - butoxicarbonilbifenil - 4
45 - il)metil] - 2 - butil - 4 - yodo - 5 - (2 - metoxietoximetoximetil) - imidazol. RMN (200 MHz, $CDCl_3$) δ 7,78 (d, 1H); 7,43 (m, 2H); 7,28 (m, 3H); 6,98 (d, 2H); 5,26 (s, 2H); 4,69 (s, 2H); 4,45 (s, 2H); 3,68 (m, 2H); 3,57 (m, 2H); 3,37 (s, 3H); 2,58 (t, 2H); 1,67 (quint., 2H); 1,34 (sext., 2H); 1,26 (s, 9H); 0,87 (t, 3H).

Parte B:

50 *Preparación de 1 - [(2' - terc - butoxicarbonilbifenil - 4 - il)metil] - 2 - butil - 5 - (2 - metoxietoximetoximetil) - 4 - trifluorometilimidazol*

A una suspensión de 22,4 g de polvo de cadmio en 50 ml de dimetilformamida a 25°C se añadieron
55 gota a gota 8,60 ml de bromoclorodifluorometano. La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 2 horas y seguidamente se filtró a través de un embudo Schlenk de medio fritado bajo presión de nitrógeno para proporcionar una solución marrón oscura del reactivo de cadmio de trifluorometilo.

A una mezcla de 15 ml de la solución anterior y 20 ml de triamida hexametilfosfórica a 0°C se
60 añadieron 2,10 g de bromuro de cobre(I) y seguidamente 2,61 g de 1 - [(2' - terc butoxicarbonilbifenil - 4 - il)metil] - 2 - butil - 4 - yodo - 5 - (2 - metoxietoximetoximetil)imidazol en 5 ml de dimetilformamida. La mezcla de reacción se agitó a 70 - 75°C durante 6 horas, Después de enfriar, la mezcla se diluyó con agua

ES 2 063 734 T3

y seguidamente se extrajo con cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. Una cromatografía de columna (elución: acetato de etilo/hexano) proporcionó 2,30 g de 1 - [(2' - terc - butoxicarbonilbifenil - 4 - il)metil] - 2 - butil - 5 - (2 - metoxietoximetoximetil - 4 - trifluoro - metilimidazol. RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 7,79 (d, 1H); 7,46 (m, 2); 7,28 (m, 3H); 7,00 (d, 2H); 5,28 (s, 2H); 4,71 (s, 2H); 4,58 (s, 2H); 3,66 (m, 2H); 3,54 (m, 2H); 3,38 (s, 3H); 2,62 (t, 2H); 1,70 (quint. 2H); 1,36 (sext., 2H); 1,27 (s, 9H); 0,88 (t, 3H).

Parte C:

Preparación de 1 - [(2' - carboxibifenil - 4 - il)metil] - 2 - butil - 5 - hidroximetil - 4 - trifluorometilimidazol

Una solución de 2,30 g de 1 - [(2' - terc - butoxi - carbonil - bifenil - 4 - il)metil] - 2 - butil - 5 - (2 - metoxietoximetoximetil) - 5 - trifluorometilimidazol en 200 ml de ácido tetrafluorobórico acuoso 1,5 M/acetónitrilo se agitó a 25°C durante 18 horas, y seguidamente la mezcla se vertió en agua. La solución acuosa resultante se ajustó a pH 3 empleando solución saturada de bicarbonato de sodio y seguidamente se extrajo con cloroformo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. Una cromatografía de columna (elución: metanol/cloroformo) proporcionó 1,38 g de 1 - [(2' - carboxibifenil - 4 - il)metil] - 2 - butil - 5 - hidroximetil - 4 - trifluorometilimidazol (p.f. 198 - 199,5°C). RMN (200 MHz, DMSO - d₆) δ 7,75 (d, 1H); 7,54 (t, 1H); 7,43 (t, 1H); 7,32 (m, 3H); 7,10 (d, 2H); 5,36 (s, 2H); 4,51 (s, 2H); 2,56 (t, 2H); 1,56 (quint., 2H); 1,30 (sext., 2H); 0,83 (t, 3H).

Ejemplo 93

Parte A:

Preparación de 4 - azidometil - 2' - metoxicarbonilbifenilo

A una solución agitada de 4 - bromometil - 2 - metoxicarbonilbifenilo (150 g, 0,49 moles) en DMF seco (500 ml) se añadió NaN₃ (80 g, 1,23 moles, 2,5 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche (aprox. 18 horas), se filtró y el filtrado se dividió en partes entre acetato de etilo y H₂O (500 ml cada una). La fase orgánica se lavó dos veces más con H₂O, una vez con solución acuosa saturada de NaCl y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro antes de ser filtrada y concentrada para dejar 111,3 g (85%) de un aceite amarillo, utilizado en la etapa siguiente sin purificación adicional. RMN (CDCl₃), TMS, δ 7,9 - 7,1 (m, 8H); 4,35 (s, 2H); 3,55 (s, 3H). IR V_{max} 2487 cm⁻¹.

Parte B:

Preparación de hidrocloreuro de 4 - aminometil - 2' - metoxicarbonilbifenilo

El compuesto azido anteriormente preparado se disolvió en un litro de metanol. La solución se dividió en tres volúmenes iguales y se colocó en botellas Parr de 500 ml. A cada matraz se añadieron 6,7 g de Pd al 5% sobre carbono (Precaución: se añade material pirofórico bajo una atmósfera de N₂). Los matraces se agitaron en un hidrogenador Parr bajo 2,72 - 3,4 atm H₂ durante 4 - 5 horas (durante una noche es también aceptable). Esta mezcla se filtró con succión a través de un lecho de Celite^R y el filtrado se concentró para dejar un residuo amarillo viscoso (88 g). Este se disolvió en EtOAc (500 ml) al que se añadió con agitación una solución de EtOAc saturada con HCl anhidro (100 - 150 ml) hasta que se completó la precipitación. El hidrocloreuro de amina se filtró con succión a medida que se producía, se lavó con EtOAc y hexanos y se secó bajo vacío para proporcionar 48,5 g (40% global del bromuro) de un sólido blanco; p.f. 204 - 208°C. RMN (CDCl₃, CD₃OD; TMS) δ 7,9 - 7,25 (m, 8H); 4,2 (s, 2H); 4,1 - 3,8 (ancha, 3H, cambios en D₂O); 3,6 (s, 3H). HRMS calc. para C₁₅H₁₅NO₂ (base libre); M/Z 241,1103; encontrado: M/Z 241,1045.

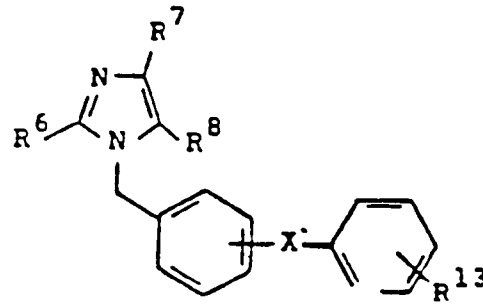
Parte C:

Preparación de 1 - [(2' - carboxibifenil - 4 - il)metil] - 2 - propiltio - 5 - hidroximetilimidazol

Se preparó el compuesto del título a partir de 4' - aminometilbifenil - 2 - carboxilato de metilo mediante los procedimientos descritos en los Ejemplos 72, A y B, y 85E; p.f. 194 - 195°C.

Los compuestos de 4 - bifenilmetilo en la Tabla 6 se prepararon o se podrían haber preparado mediante los procedimientos ilustrados en los Ejemplos 85 - 92 o mediante procedimientos anteriormente descritos.

Tabla 6



5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60

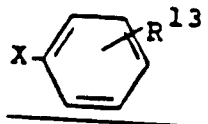
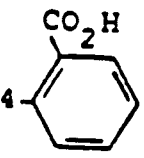
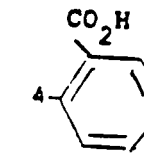
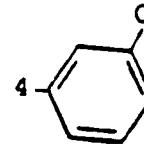
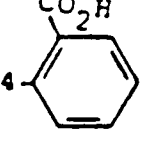
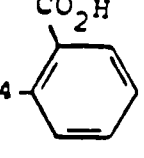
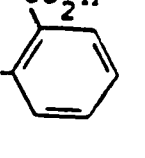
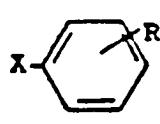
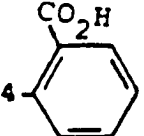
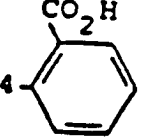
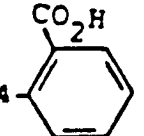
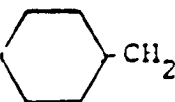
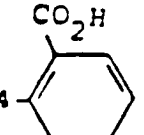
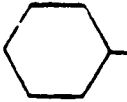
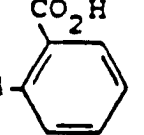
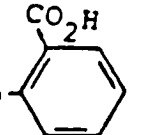
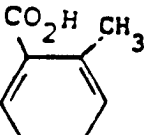
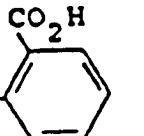
Ej.	R^6	R^7	R^8		P.F. (°C)
94	n-butilo	Cl	CH ₂ OH		168-169.5
95	n-butilo	CH ₂ OH	Cl		197-198
96	n-butilo	H	CH ₂ OH		154-155
97	n-butilo	H	CH ₂ OH		(sólido amorfo) ^B
98	n-butilo	Cl	CH ₂ OCH ₃		166.5-169.0
99	n-butilo	Cl	CH ₂ OCH(CH ₃) ₂		156-158

Tabla 6 (continuación)

5	<u>Ej.</u> <u>n.º</u>	<u>R⁶</u>	<u>R⁷</u>	<u>R⁸</u>		<u>P.F. (°C)</u>
10	100	n-butilo	Br	CH ₂ OH		175-178
15	101	n-butilo	F	CH ₂ OH		
20	102	n-butilo	I	CH ₂ OH		165 (desc.)
30	103		Cl	CH ₂ OH		
35	104		Cl	CH ₂ OH		
40	105	n-butilo	CH ₂ OH	I		205 (desc.)
50	106	n-butilo	Cl	CH ₂ OH		185-186
55	107	etilo	Cl	CH ₂ OH		153-156

60

Tabla 6 (continuación)

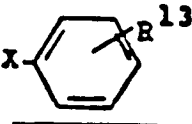
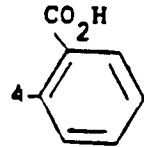
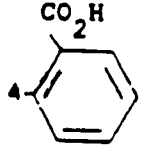
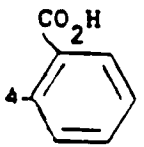
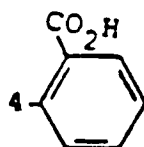
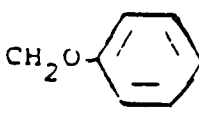
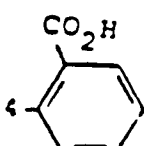
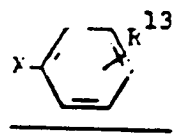
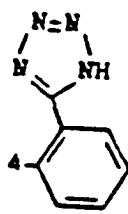
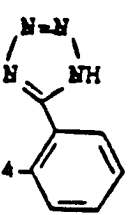
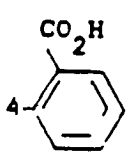
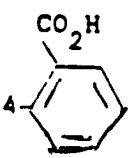
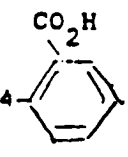
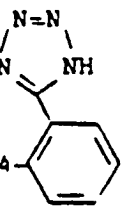
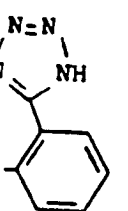
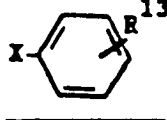
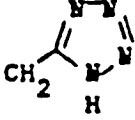
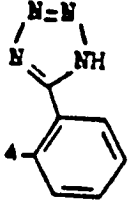
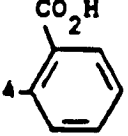

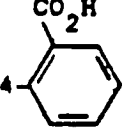
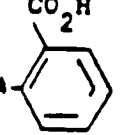

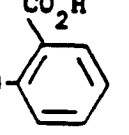
5	<u>Ej. n°</u>	<u>R⁶</u>	<u>R⁷</u>	<u>R⁸</u>		<u>P.F. (°C)</u>
10	108	n-propilo	Cl	CH ₂ OH		198-200
15	109	n-pentilo	Cl	CH ₂ OH		(sólido amorfo) ^b
20	110	n-hexilo	Cl	CH ₂ OH		84-88
30	111	n-butilo	Cl	CH ₂ SH		
35	112	n-butilo	Cl			
40						
45						
50						
55						
60						

Tabla 6 (continuación)

5	<u>Ej.</u> <u>n^o</u>	<u>R⁶</u>	<u>R⁷</u>	<u>R⁸</u>		<u>P.F. (°C)</u>
10	113	n-propilo	Cl	CH ₂ OH		(sólido amorfo) ^c
20	114	n-propilo	Cl	CHO		(sólido amorfo) ^d
25	115	n-butilo	Cl	CH ₂ CO ₂ H		221-222
30	116	n-butilo	Cl	CH(CH ₃)CO ₂ H		118-120
40	117	n-butilo	CH ₂ OH	NO ₂		154-157
45	118	n-butilo	CH ₂ OH	Cl		(polvo blanco) ^e
55	119	n-butilo	NO ₂	CH ₂ OH		
60						

ES 2 063 734 T3

Tabla 6 (continuación)

5	<u>Ej. n°</u>	<u>R⁶</u>	<u>R⁷</u>	<u>R⁸</u>		<u>P.F. (°C)</u>
10	120	n-butilo	Cl			
20	121	n-butilo	Cl	CH ₂ OCOCH ₃		157-159
25	122	n-butilo	Cl	CH ₂ OCOCH ₂ CH ₂ - 		
30	123	n-C ₄ H ₉ S	H	CH ₂ OH		190-191
40	124	 -CH ₂ S	H	CH ₂ OH		194.5-195.5

45

^a RMN (200 MHz, DMSO - D₆) δ 7,69 (dd, 1H); 7,54 (d de t, 1H); 7,43 (d de t, 1H); 7,33 (d, 1H); 7,16 (A₂B₂, 4H); 6,76 (s, 1H); 5,24 (s, 2H), 4,34 (s, 2H); 2,50 (t, 2H); 1,49 (quint., 2H); 1,25 (sext., 2H); 0,80 (t, 3H).

50

^b RMN (200 MHz, DMSO - D₆) δ 7,70 (d, 1H); 7,55 (t, 1H); 7,42 (t, 1H); 7,28 (m, 3H); 7,10 (d, 2H); 5,28 (s, 2H); 4,34 (s, 2H); 2,49 (t, 2H); 1,49 (m, 2H); 1,18 (m, 4H); 0,79 (t, 3H):

^c RMN (200 MHz, CDCl₃/CD₃OD) δ 7,82 - 6,93 (m, 8H); 5,21 (s, 2H); 4,47 (s, 2H); 2,55 (t, J = 7,5 Hz, 2H); 1,70 - 1,59 (m, 2H); 0,92 (t, J = 7,5Hz, 3H).

55

^d RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 9,65 (s, 1H); 7,95 - 6,96 (m, 8H); 5,51 (s, 2H); 2,59 (t, J = 7,5Hz, 2H); 1,70 - 1,63 (m, 2H); 0,92 (t, J = 7,5Hz, 3H).

^e RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 7,76 (d, 1H, J = 7Hz); 7,57 (t, 1H, J = 7Hz); 7,49 (t, 1H, J = 7Hz); 7,40 (d, 1H, J = 7Hz), 7,02 (d, 2H, J = 8Hz); 6,81 (d, 2H, J = 8Hz), 5,03 (s, 2H); 4,28 (s, 2H); 2,46 (t, 2H, J = 7Hz); 1,47 (t de t, 2H, J = 7,7Hz); 1,17 (t de q, 2H, J = 7,7 Hz); 0,73 (t, 3H, J = 7Hz).

60

ES 2 063 734 T3

Ejemplo 125

Preparación de 1 - [(2' - carboxibifenil - 4 - il)metil]-2 - butil - 4 - cloroimidazol - 5 - carboxaldehído

5 Una mezcla de 1,46 g de 1 - [(2' - carboxibifenil - 4 - il)metil] - 2 - butil - 4 - cloro - 5 - hidroximetilimidazol y 7,30 g de dióxido de manganeso activado en 40 ml de tetrahidrofurano se agitaron a 25°C durante 5 días. La mezcla se filtró a través de Celite^R, y el filtrado se concentró a vacío. Una cromatografía de columna sobre gel de sílice (elución: 2 - 10% de metanol/cloroformo) seguida de recristalización en acetato de etilo proporcionó 0,71 g de 1 - [(2' - carboxibifenil - 4 - il)metil] - 2 - butil - 4 - cloroimidazol - 5 - carboxaldehído (p.f. 154 - 158°C) (desc). RMN (200 MHz, DMSO - d₆) δ 12,85 (s ancho, 1H); 9,77 (s, 1H); 7,77 (d, 1H); 7,62 (t, 1H); 7,50 (t, 1H); 7,40 (d, 1H); 7,26 (A₂B₂, 4H); 5,67 (s, 2H); 2,70 (t, 2H); 1,56 (quint., 2H); 1,28 (sext., 2H); 0,83 (t, 3H).

Ejemplo 126

15 *Preparación de 1 - [(2' - carboxibifenil - 4 - il)metil] - 2 - butil - 4 - cloroimidazol - 5 - carboxilato de metilo*

20 A una mezcla de 1,45 g de 1 - [(2' - carboxibifenil - 4 - il)metil] - 2 - butil - 4 - cloroimidazol - 5 - carboxaldehído y 0,91 g de cianuro de sodio en 20 ml de metano a 25°C se añadieron 0,32 ml de ácido acético y seguidamente 7,25 g de dióxido de manganeso. La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 40 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite^R, y el filtrado se diluyó con agua. La solución acuosa se ajustó a pH 3 utilizando ácido clorhídrico y se extrajo con cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se recristalizó en dietil éter para proporcionar 0,90 g de 1 - [(2' - carboxibifenil - 4 - il)metil] - 2 - butil - 4 - cloroimidazol - 5 - carboxilato de metilo (p.f. 154 - 155°C). RMN (200 MHz, DMSO - d₆) δ 12,75 (s ancho, 1H); 7,73 (d, 1H); 7,58 (t, 1H); 7,46 (t, 1H); 7,34 (m, 3H); 7,07 (d, 2H); 5,63 (s, 2H); 3,78 (s, 3H); 2,67 (t, 2H); 1,56 (quint., 2H); 1,29 (sext., 2H); 0,83 (t, 3H).

Ejemplo 127

Preparación de 1 - [(2' - carboxibifenil - 4 - il)metil] - 2 - butil - 4 - cloroimidazol - 5 - carboxamida

35 Se hizo burbujear amoníaco anhidro en 40 ml de *i* - propanol hasta que el disolvente se saturó. A esta solución a 25°C se añadieron 0,49 g de cianuro de sodio en polvo, seguidamente 0,80 g de 1 - [(2' - carboxibifenil - 4 - il)metil] - 2 - butil - 4 - cloroimidazol - 5 - carboxaldehído, y finalmente 3,48 g de dióxido de manganeso. Esta mezcla se agitó a 25°C durante 65 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite^R, y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se disolvió en agua, y la solución acuosa se ajustó a pH 3 utilizando ácido clorhídrico y seguidamente se extrajo con cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. Una cromatografía de columna sobre gel de sílice (elución: 0 - 10% de *i* - propanol (cloroformo)) proporcionó 0,22 g de 1 - [(2' - carboxibifenil - 4 - il)metil] - 2 - butil - 4 - cloroimidazol - 5 - carboxamida en forma de un sólido blanco (p.f. 200,202°C). RMN (200 MHz, DMSO - d₆) δ 12,74 (s ancho, 1H); 7,71 (d, 2H); 7,56 (t, 1H); 7,48 - 7,30 (m, 6H); 7,09 (s, 2H); 5,57 (s, 2H); 2,59 (t, 2H); 1,51 (quint., 2H); 1,26 (sext., 2H); 0,80 (s, 3H).

Ejemplo 128

Parte A

50 *Preparación de 1 - [(2' - carbometoxibifenil - 4 - il)metil] - 2 - butil - 4 - cloroimidazol - 5 - carboxaldehído*

55 Una mezcla de 2,06 g de 1 - [(2' - carbometoxibifenil - 4 - il)metil] - 2 - butil - 4 - cloro - 5 - hidroximetilimidazol y 3,08 g de dióxido de manganeso activado en 20 ml de cloruro de metileno a 25°C se agitó durante 40 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite^R y el filtrado se concentró a vacío. Una cromatografía de columna (elución: acetato de etilo/benceno) proporcionó 1,15 g de 1 - [(2' - carbometoxibifenil - 4 - il)metil] - 2 - butil - 4 - cloro - imidazol - 5 - carboxaldehído. RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 9,76 (s, 2H); 7,83 (d de d, 1H); 7,52 (t de d, 1H); 7,40 (t de d, 1H); 7,31 (d de d, 1H); 7,17 (A₂B₂, 4H); 5,58 (s, 2H); 3,63 (s, 3H); 2,67 (t, 2H); 1,70 (quint., 2H); 1,38 (sext., 2H); 0,90 (t, 3H).

60

Parte B:

Preparación de 1 - [(2' - carbometoxibifenil - 4 - il)metil] - 2 - (1 - bromobutil) - 4 - cloroimidazol - 5 - carboxaldehído

5

Una mezcla de 1,12 g de 1 - [(2' - carbometoxibifenil - 4 - il)metil] - 2 - butil - 4 - cloroimidazol - 5 - carboxaldehído y 0,49 g de N - bromosuccinimida en 40 ml de CCl₄ se sometieron a irradiación (lámpara UV, filtro pyrex) durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró a vacío. Una cromatografía de columna (elución: acetato de etilo/benceno) proporcionó 0,54 g de 1 - [(2' - carbometoxibifenil - 4 - il)metil] - 2 - (1 - bromobutil - 4 - cloroimidazol - 5 - carboxaldehído). RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 9,87 (s, 1H); 7,86 (d, 1H); 7,54 (t, 1H); 7,46 (t, 1H); 7,30 (m, 3H); 7,11 (d, 2H); 6,16 (d, 1H); 5,32 (d, 1H); 4,79 (t, 1H); 3,65 (s, 3H); 2,32 (m, 2H); 1,34 (sext., 2H); 0,83 (t, 3H).

10

Parte C:

15

Preparación de 1 - [(2' - carbometoxibifenil - 4 - il)metil] - 2 - (1 - trans - butenil) - 4 - cloroimidazol - 5 - carboxaldehído

20

Una solución de 0,54 g de 1 - [(2' - carbometoxibifenil - 4 - il)metil] - 2 - (1 - bromobutil) - 4 - cloroimidazol - 5 - carboxaldehído y 0,33 ml de 1,8 - diazabicyclo[4.5.0]undec - 7 - eno en 10 ml de tetrahidrofurano se agitó a 25°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con dielil éter, se lavó con ácido clorhídrico diluido, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a vacío. Una cromatografía de columna (elución: acetato de etilo/benceno) suministró 0,26 g de 1 - [(2' - carbometoxibifenil - 4 - il)metil] - 2 - (1 - trans - butenil) - 4 - cloroimidazol - 5 - carboxaldehído. RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 9,75 (s, 1H); 7,82 (d, 1H); 7,51 (t, 1H); 7,40 (t, 1H); 7,33 - 7,07 (m, 6H); 6,27 (d, 1H); 5,62 (s, 2H); 3,62 (s, 3H); 2,30 (quint., 2H); 1,09 (t, 3H).

25

Parte D:

30

Preparación de 1 - [(2' - carbometoxibifenil - 4 - il)metil] - 2 - (1 - trans - butenil) - 4 - cloro - 5 - hidroximetilimidazol

35

A una solución de 0,26 g de 1 - [(2' - carbometoxibifenil - 4 - il)metil] - 2 - (1 - trans - butenil) - 4 - cloroimidazol - 5 - carboxaldehído en 10 ml de metanol a 0°C se añadieron 0,24 g de borohidruro de sodio por porciones durante 0,5 horas. La mezcla se agitó durante 0,5 horas adicionales a 0°C y seguidamente se vertió en una solución de hidróxido de sodio al 10% en agua. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo, y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. Una cromatografía de columna (elución: acetato de etilo/benceno) proporcionó 0,23 g de 1 - [(2' - carbometoxibifenil - 4 - il)metil] - 2 - (1 - trans - butenil) - 4 - cloro - 5 - hidroximetilimidazol - RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 7,84 (d, 1H); 7,53 (t, 1H); 7,40 (t, 1H); 7,29 (m, 3H); 7,08 (d, 2H); 6,86 (d de t, 1H); 6,17 (d, 1H); 5,30 (s, 2H); 4,54 (s ancho, 2H); 3,63 (s, 3H); 2,23 (quint., 2H); 1,04 (t, 3H).

40

Parte E:

45

Preparación de 1 - [(2' - carboxibifenil - 4 - il)metil] - 2 - (1 - trans - butenil) - 4 - cloro - 5 - hidroximetilimidazol

50

Este compuesto se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 85, Parte E. A partir de 0,23 g de 1 - [(2' - carbometoxibifenil - 4 - il)metil] - 2 - (1 - trans - butenil) - 4 - cloro - 5 - hidroximetilimidazol se obtuvieron 0,16 g de 1 - [(2' - carboxibifenil - 4 - il)metil] - 2 - (1 - trans - butenil) - 4 - cloro - 5 - hidroximetilimidazol (p.f. 198,5 - 199,5°C). RMN (200 MHz, DMSO - d₆) δ 7,71 (d, 1H); 7,56 (t, 1H); 7,44 (t, 1H); 7,32 (m, 3H); 7,11 (d, 1H); 6,62 (d de t, 1H); 6,39 (d, 1H); 5,38 (s, 2H); 5,33 (s ancho, 1H); 4,35 (s ancho, 2H); 2,18 (quint., 2H); 0,99 (t, 3H).

55

Ejemplo 129

Preparación de 1 - [(2' - carboxibifenil - 4 - il)metil] - 2 - (1 - trans - butenil) - 4 - cloroimidazol - 5 - carboxaldehído

60

Este compuesto se preparó según el procedimiento del Ejemplo 125. A partir 0,50 g de 1 - [(2' - carboxibifenil - 4 - il)metil] - 2 - (1 - trans - butenil) - 4 - cloro - 5 - hidroximetilimidazol y 2,50 g de

ES 2 063 734 T3

dióxido de manganeso se obtuvieron 0,24 g de 1 - [(2' - carboxibifenil - 4 - il)metil] - 2 - (1 - trans - butenil) - 4 - cloroimidazol - 5 - carboxaldehído (p.f. 164 - 166°C). RMN (200 MHz, DMSO - d₆) δ 12,79 (s ancho, 1H); 9,70 (s, 1H); 7,72 (d, 1H); 7,57 (t, 1H); 7,46 (t, 1H); 7,33 (m, 3H); 7,15 (d, 2H); 7,01 (d de t, 1H); 6,65 (d, 1H); 5,71 (s, 2H); 2,28 (quint., 2H); 1,04 (t, 3H).

5

Los compuestos de la Tabla 7 se prepararon o se podrían haber preparado empleando los procedimientos descritos en los Ejemplos 125 - 129 o mediante procedimientos anteriormente descritos.

Tabla 7

10

15

20

25

30

35

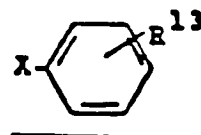
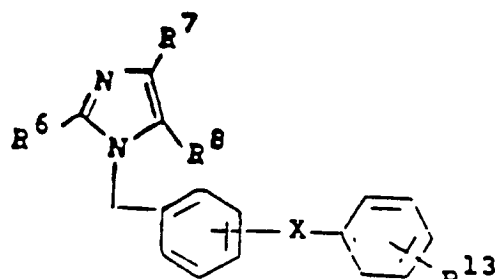
40

45

50

55

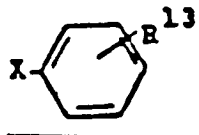
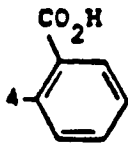
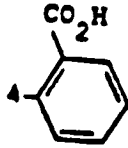
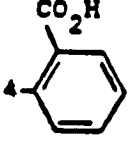
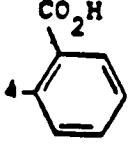
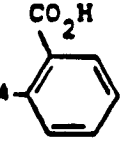
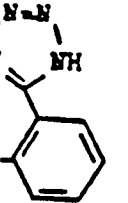
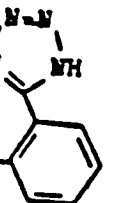
60



P.F. (°C)

Ej. n°	R ⁶	R ⁷	R ⁸		P.F. (°C)
130	n-butilo	H	CHO		(sólido amorfo) ^a
131	n-butilo	CF ₃	CHO		132-134
132	n-butilo	Cl	CHO		82.7
133	n-butilo	CF ₃	CHO		

Tabla 7 (continuación)

5	Ej. n° R^6	R^7	R^8		P.F. (°C)
10	134 n-butilo	Cl	CONHCH ₃		(sólido) ^b
15	135 n-butilo	Cl	CON(CH ₃) ₂		(sólido) ^c
25	136 CH ₃ CH=CH-	Cl	CH ₂ OH		
30	137 CH ₃ CH ₂ CH=CH-	CF ₃	CH ₂ OH		
35	138 CH ₃ CH ₂ CH=CH-	Cl	CHO		
45	139 CH ₃ CH ₂ CH=CH-	Cl	CH ₂ OH		
50	140 CH ₃ CH ₂ CH=CH-	Cl	CHO		
60					

ES 2 063 734 T3

^a RMN (200 MHz, DMSO - d₆) δ 12,76 (s ancho, 1H); 9,67 (s, 1H); 7,93 (s, 1H); 7,71 (d, 1H); 7,55 (t, 1H); 7,43 (t, 1H); 7,30 (m, 3H); 7,06 (d, 2H); 5,63 (s, 2H); 2,67 (t, 2H); 2,57 (quint., 2H); 2,27 (sext., 2H); 0,81 (t, 3H).

5 ^b RMN (200 MHz, DMSO - d₆) δ 12,75 (s ancho, 1H); 8,10 (cuart. ancho, 1H); 7,72 (d, 1H); 7,57 (t, 1H); 7,45 (t, 1H); 7,32 (m, 3H); 7,10 (d, 2H); 5,51 (s, 2H); 2,75 (d, 3H); 2,58 (t, 2H); 1,52 (quint., 2H); 1,27 (sext., 2H); 0 - 81 (t, 3H).

10 ^c RMN (200 MHz, DMSO - d₆) δ 12,77 (s ancho, 1H); 7,73 (d, 1H); 7,57 (t, 1H); 7,45 (t, 1H); 7,33 (m, 3H); 7,09 (d, 2H); 5,20 (s ancho, 2H); 2,83 (s, 3H); 2,73 (t, 2H); 2,66 (s, 3H); 1,63 (quint., 2H); 1,36 (sext., 2H); 0,89 (t, 3H):

Ejemplo 141

15 Parte A:

Preparación de 1 - [2' - aminobifenil - 4 - il)metil] - 2 - butil - 4 - cloro - 5 - metoximetilimidazol

20 Una solución de 4,40 g de 1 - [(2' - nitrobifenil - 4 - il)metil] - 2 - butil - 4 - cloro - 5 - metoximetilimidazol, 2,10 g de polvo de hierro, 4,25 ml de ácido acético glacial y 200 ml de metanol se llevaron a reflujo durante 5 horas. Después de enfriar, el disolvente se separó a vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo. Las sales de hierro precipitadas se separaron por filtración a través de Celite^R, y la solución resultante se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. Una cromatografía de columna sobre gel de sílice (elución: 10 - 30% de acetato de etilo/benceno) suministró 2,95 g de 1 - [(2' - aminobifenil - 4 - il)metil] - 2 - butil - 4 - cloro - 5 - metoximetilimidazol; RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 7,43 (d, 2H); 7,19 - 7,04 (m, 4H); 6,80 (m, 2H); 5,19 (s, 2H); 4,33 (s, 2H); 3,70 (s ancho, 1H); 3,28 (s, 3H); 2,59 (t, 2H); 1,67 (quint., 2H); 1,34 (sext., 2H); 0,87 (t, 3H).

Parte B:

30 *Preparación de 1 - [2' - trifluorometanosulfonamidobifenil - 4 - il)metil] - 2 - butil - 4 - cloro - 5 - metoximetilimidazol*

35 A una solución de 2,95 g de 1 - [(2' - aminobifenil - 4 - il)metil] - 2 - butil - 4 - cloro - 5 - metoximetilimidazol y 1,07 ml de trietilamina en 30 ml de cloruro de metileno a - 78°C se añadieron gota a gota 2,59 ml de anhídrido trifluorometano sulfónico a una cadencia tal que la temperatura de reacción permanece por debajo de - 50°C. Después de la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a 25°C. En ese momento la mezcla se vertió en ácido acético acuoso diluido. La suspensión resultante se agitó vigorosamente durante varios minutos y seguidamente se extrajo con cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. Una cromatografía de columna sobre gel de sílice (elución: 20 - 50% de acetato de etilo/ benceno) proporcionó 0,80 g de 1 - [(2' - trifluorometanosulfonamidobifenil - 4 - il)metil] - 2 - butil - 4 - cloro - 5 - metoximetilimidazol, p.f. 148 - 150°C; RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 7,60 (d, 1H); 7,44 - 7,27 (m, 5H); 7,07 (d, 2H); 5,20 (s, 2H); 4,29 (s, 2H); 3,27 (s, 3H); 2,57 (t, 2H); 1,65 (quint., 2H); 1,35 (sext., 2H); 0,88 (t, 3H).

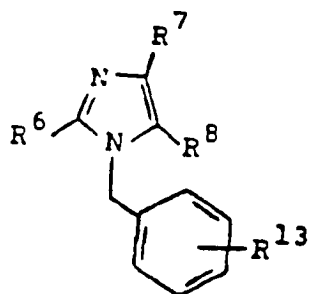
Los Ejemplos 142 a 147 se pueden o se podrían haber preparado mediante los procedimientos descritos en el ejemplo 141, utilizando el material de partida apropiado.

50

55

60

Tabla 8



Ej.

<u>No.</u>	<u>R⁶</u>	<u>R⁷</u>	<u>R⁸</u>	<u>R¹³</u>	<u>P.L.(°C)</u>
142	n-butilo	H	CH ₂ OCH ₃		
143	n-hexilo	Cl	CH ₂ OCH ₃		
144	n-butilo	Cl	CH ₂ OH		171-172
145	FCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	Cl	CH ₂ OH		
146	HO ₂ CCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	Cl	CH ₂ OH		
147	CH ₃ O ₂ CCH ₂ CH ₂ -	Cl	CH ₂ OH		

Ejemplo 148

Parte A:

5 *Preparación de 2 - butil - 1 - [(2' - carbometoxibifenil - 4 - il)metil] - 4 - cloro - 5 - (clorometil)imidazol . sal de HCl*

Se preparó sal de 2 - butil - 1[(2' - carbometoxibifenil - 4 - il)metil] - 4 - cloro - 5 - (clorometil)imidazol.HCl a partir de 2 - butil - 1 - [(2' - carbometoxibifenil - 4 - il)metil] - 4 - cloro - 5 - (Hidroximetil)imidazol utilizando el procedimiento del Ejemplo 1, Parte B; p.f. 156,0 - 161,0°C. RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 7,90 (d, 1H, J = 7Hz); 7,56 (t, 1H, J = 7Hz); 7,45 (t, 1H, J = 7Hz); 7,43 - 7,26 (m, 3H); 4,12 (d, 2H, J = 8Hz); 5,47 (s, 2H); 4,48 (s, 2H); 3,70 (s, 3H); 3,14 (t, 2H, J = 7 Hz); 1,80 (t, de t, 2H; J = 7,7Hz); 1,44 (t de q, 2H, J = 7,7Hz); 0,92 (t, 3H, J = 7Hz). Anal. Calc. para C₂₃H₂₄Cl₂O₂.HCl: C, 59,05; H, 5,39; N, 5,99. Encontrado: C, 58,80; H, 5,48; N, 5,69. Peso molec. calc. para C₂₃H₂₄Cl₂N₂O₂: 430,1215. Encontrado: 430,1215.

Parte B:

20 *Preparación de 5 - azidometil - 2 - n - butil - 1 - [(2' - carbometoxibifenil - 4 - il)metil] - 4 - cloroimidazol*

Se mezclaron sal de 2 - butil - 1 - [(2' - carbometoxibifenil - 4 - il)metil] - 4 - cloro - 5 - (clorometil)imidazol.HCl (3,31 g, 7,67 mmoles, 1 eq.), azida de sodio (1,50 g, 23,0 mmoles, 3 eq.) y DMSO (100 ml) y se agitó durante una noche. Seguidamente se añadió agua (500 ml) y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 300 ml). Las capas orgánicas se secaron (MgSO₄) y se concentraron para producir 3,48 g de producto en forma de un aceite. RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 7,85 (d, 1H; J = 7Hz); 7,54 (t, 1H, J = 7Hz); 7,40 (t, 1H, J = 7Hz); 7,28 (d, 2H, J = 8Hz); 7,00 (d, 2H, J = 8Hz); 5,20 (s, 2H); 4,23 (s, 2H); 3,67 (s, 3H); 2,63 (t, 2H, J = 7Hz); 1,73 (t de t, 2H, J = 7,7Hz); 1,39 (t de q, 2H, J = 7,7 Hz); 0,91 (t, 3H, J = 7Hz). Peso molec. calc. para C₂₃H₂₄ClN₅O₂: 438,1697, Encontrado: 438,1669.

30 Parte C:

Preparación de 5 - aminometil - 2 - butil - 1 - [(2' - carbometoxibifenil - 4 - il)metil] - 4 - cloroimidazol

Se hidrogenó 5 - azidometil - 2 - butil - 1 - [(2' - carbometoxibifenil - 4 - il)metil] - 4 - cloroimidazol (3,48 g) a 1 atm en metano (100 ml) sobre 100% e paladio/carbono (0,5 g). Después de 1 hora, la mezcla se filtró a través de Celite^R y el disolvente se separó a vacío para proporcionar producto (2,80 g) en forma de un aceite. RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 7,84 (d, 1H, J = 7Hz); 7,52 (t, 1H, J = 7Hz); 7,40 (t, 1H, J = 7Hz); 7,30 (d, 1H, J = 7Hz); 7,26 (d, 2H; J = 8Hz); 7,02 (d, 2H, J = 8Hz); 5,27 (s, 2H); 3,74 (s, 2H); 3,65 (s, 3H); 2,60 (t, 2H, J = 7Hz); 1,67 (t de t, 2H, J = 7,7Hz); 1,36 (t de q, 2H, J = 7,7Hz); 0,86 (t, 3H, J = 7Hz). Anal. calc. para C₂₃H₂₆ClN₃O₂.(DMSO)_{1,5}: C, 63,91; H, 6,48; N, 9,32. Encontrado: C, 63,78; H, 6,30; N, 9,14.

Parte D:

45 *Preparación de 5 - aminometil - 2 - butil - 1 - [(2' - carboxibifenil - 4 - il)metil] - 4 - cloroimidazol*

Se mezclaron 5 - aminometil - 2 - butil - 1 - [(2' - carbometoxi - bifenil - 4 - il)metil] - 4 - cloroimidazol (1,64 g, 3,98 mmoles, 1 eq.), KOH 0,5 N en metanol (11,96 ml, 5,98 mmoles, 1,5 eq.), agua (1,0 ml) y metanol (20 ml) y se llevaron a reflujo bajo atmósfera de N₂ durante una noche. Seguidamente, la solución se llevó a neutralidad con HCl 1 N y los disolventes se separaron a vacío. El residuo se recogió en DMF y la sales se filtraron. El DMF se separó seguidamente a vacío para producir 1,76 g de un cristal. RMN (200 MHz, CDCl₃, DMSO - d₆) δ 7,50 (d, 1H, J = 7Hz); 7,40 - 7,18 (m, 5H); 6,92 (d, 2H, J = 8Hz); 6,50 (m ancho, 3H); 5,26 (s, 2H); 3,60 (s, 2H); 2,55 (t 2H, J = 7Hz); 1,51 (t de t, 2H, J = 7,7Hz); 1,27 (t de q, 2H, J = 7,7Hz), 0,81 (t, 3H, J = 7Hz).

Parte E:

60 *Preparación de 2 - butil - 1 - [(2' - carboxibifenil - 4 - il)metil] - 4 - cloro - 5 - (etoxicarbonilaminometil)imidazol*

Se preparó 2 - butil - 1 - [(2' - carboxibifenil - 4 - il)metil] - 4 - cloro - 5 - (etoxicarbonilaminometil)imidazol a partir de 5 - aminometil - 2 - n - butil - 1 - [(2' - carboxibifenil - 4 - il)metil] - 4 -

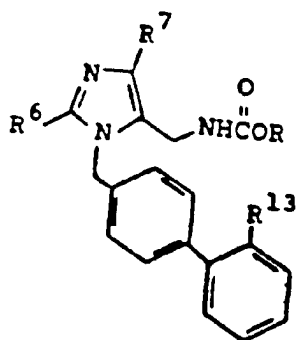
ES 2 063 734 T3

cloroimidazol utilizando cloroformiato de etilo y el procedimiento de Schotten - Baumann descrito en el Ejemplo 209, Parte B: p.f. 144,0 - 147,0°C. RMN (200 MHz, DMSO - d₆) δ 12,74 (s, 1H); 7,73 (d, 1H, J = 7Hz); 7,63 - 7,27 (m, 5H); 7,03 (d, 2H, J = 10Hz); 5,27 (s, 2H); 4,60 (d ancho, 2H, J = 7Hz); 3,90 (q, 2H, J = 7Hz); 3,34 (s, 2H); 2,47 (t, 2H, J = 7Hz); 1,48 (t de t, 2H, J = 7,7Hz); 1,24 (t de q, 2H, J = 7,7Hz), 1,06 (t, 3H, J = 7Hz); 0,78 (t, 3H, J = 7Hz). Anal. calc. para C₂₅H₂₈ClN₃O₄·(H₂O)_{0,33}: C, 63,17; H, 6,06; N, 8,83. Encontrado: C, 63,30; H, 56,35; N, 8,44.

Los Ejemplos 149 - 159 en la Tabla 9 se prepararon o se podrían haber preparado utilizando el cloroformiato apropiado mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 148, Partes D y E (cuyo orden se puede intercambiar por un experto de la técnica), es decir, partiendo con el amino - éster de la Parte C, haciéndolo reaccionar con un cloroformiato bajo las condiciones de tipo Schotten - Baumann y seguidamente hidrolizar el éster si es necesario.

Tabla 9

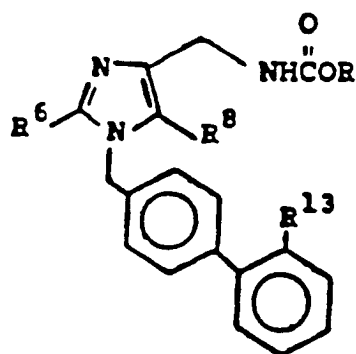
Tabla 9



Ej.	<u>n°</u>	<u>R⁶</u>	<u>R⁷</u>	<u>R</u>	<u>R¹³</u>	<u>P.f. (°C)</u>
	149	n-butilo	Cl	C ₆ H ₅	CO ₂ H	198.0-200.0
	150	n-butilo	Cl	CH ₃	CO ₂ H	151.0-155.0
	151	n-butilo	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CO ₂ H	115.5-117.0
	152	n-butilo	Cl	CH ₂ (CH ₃) ₂	CO ₂ H	135.5-138.0
	153	n-butilo	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CO ₂ H	123.0-125.0
	154	n-butilo	Cl	1-adamentilo	CO ₂ H	170.0-172.0
	155	n-propilo	Cl	CH ₃	CO ₂ H	
	156	n-butilo	Cl	CH ₃		202.0-204.5
	157	n-butilo	Cl	(CH ₂) ₂ CH ₃		
	158	n-propilo	Cl	CH ₃		
	159	n-propilo	H	CH ₂ CH ₃		

Los Ejemplos 160 - 164 en la Tabla 10 se prepararon o se podrían haber preparado a partir de 2 - n - butil - 1 - [(2' - carbometoxibifenil - 4 - il)metil] - 5 - cloro - 4 - (hidroximetil)imidazol utilizando el procedimiento del Ejemplo 148.

Tabla 10



Ej.	$\underline{n^\circ}$	$\underline{R^6}$	$\underline{R^8}$	\underline{R}	$\underline{R^{13}}$	$\underline{P.f. (^{\circ}C)}$
160	n - butilo	Cl	CH ₃		COOH	200 - 205
161	n - butilo	Cl	CH ₂ CH ₃		COOH	
162	n - butilo	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₃		COOH	166.5 - 169.5
163	n - butilo	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		COOH	
164	n - butilo	Cl	CH(CH ₃) ₂		COOH	

Ejemplo 165

Parte A:

Preparación de 2 - n - butil - 1 - [(2' - carbometoxibifenil - 4 - il)metil] - 4 - cloro - 5 - (1 - naftilamino-carbonilaminometil)imidazol

Se mezclaron 5 - aminometil - 2 - butil - 1 - [(2' - carbometoxibifenil - 4 - il)metil] - 4 - clorimidazol (1,00 g, 2,4 mmoles, 1 eq.) e isocianato de 1 - naftilo (0,35 ml, 2,4 mmoles, 1 eq.) y se agitó en cloroformo a temperatura ambiente durante 3 días. El disolvente se separó a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía rápida sobre gel de sílice n hexano/acetato de etilo 1:1 para producir 770 mg de un cristal blanco. RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 7,83 (d, 3H, J = 6Hz); 7,67 (d, 1H, J = 6Hz); 7,56 - 7,18 (m, 9H); 6,97 (d, 2H, J = 7Hz); 6,74 (s, 1H); 5,27 (s, 2H); 4,74 (s, 1H); 4,39 (d, 2H, J = 7Hz); 3,58 (s, 3H); 2,60 (t, 2H, J = 7Hz); 1,43 - 1,21 (m, 4H), 0,85 (t, 3H, J = 7Hz).

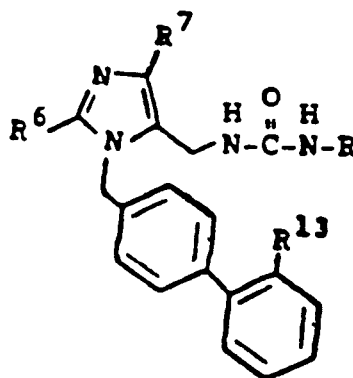
Parte B:

Preparación de 2 - n - butil - 1 - [(2' - carboxibifenil - 4 - il)metil] - 4 - cloro - 5 - (1 - naftilaminocarboxilaminometil) - imidazol

Se preparó el compuesto del título a partir de 2 - n - butil - 1 - [(2' - carbometoxibifenil - 4 - il)metil] - 4 - cloro - 5 - (1 - naftilaminocarboxilaminometil)imidazol mediante el procedimiento de hidrólisis descrito en el Ejemplo 148, Parte D. El tratamiento produjo 380 mg de sólido cristalino blanco; p.f. 169 - 175°C. RMN (200 MHz, DMSO - d₆) δ 8,45 (s, 1H); 8,05 - 7,03 (m, 15H); 6,97 (s, 1H); 5,34 (s, 2H); 4,30 (d, 2H); J = 5Hz); 2,52 (t, 2H, J = 7Hz); 1,48 (t de t, 2H, J = 7,7Hz); 1,21 (t de q, 2H, J = 7,7Hz); 0,85 (t, 3H, J = 7Hz). Anal. calc. para C₃₃H₃₁ClN₄O₃·(H₂O)_{0,5}: C, 68,77; H, 5,60; N, 9,70. Encontrado: C, 68,88; H, 5,67; N, 9,70.

Los Ejemplos 166 - 172 en la Tabla 11 se prepararon o se podrían haber preparado utilizando el isocianato apropiado mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 165.

Tabla 11



Ej.	n°	R ⁶	R ⁸	R	R ¹³	P.F. (°C)
166	n-Bu	Cl	CH ₃	CO ₂ H	187-193	
167	n-Bu	Cl	CH ₂ CH ₃	CO ₂ H		
168	n-Bu	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CO H		
169	n-Bu	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CO ₂ H		
170	n-Bu	Cl	CH(CH ₃) ₂	CO H		
171	n-Bu	Cl		CO ₂ H	163-166	
172	n-Bu	Cl	1-adamantilo			

Ejemplo 173

Preparación de 2 - n - butil - 4 - cloro - 5 - metoximetil - 1 - [(2' - ((tetrazol - 5 - il)aminocarbonil)bifenil - 4 - il)metil]imidazol

Se convirtió 2 - n - butil - 1 - [(2' - carboxibifenil - 4 - il)metil] - 4 - cloro - 5 - (metoximetil)imidazol (1,0 g) en primer lugar en el correspondiente cloruro ácido y seguidamente se acopló a 5 - aminotetrazol

ES 2 063 734 T3

mediante el procedimiento del Ejemplo 78, Parte C, para producir 0,87 g de un cristal amarillo. Una cromatografía rápida en acetato de etilo al 100% sobre gel de sílice produjo 77,1 mg de un sólido blanco; p.f. 169 - 173°C. RMN (200 MHz, CDCl₃, DMSO - d₆) δ 12,0 (s ancho, 1H); 7,73 - 7,30 (m, 6H); 7,00 (d, 2H, J = 7Hz); 5,18 (s, 2H); 4,23 (s, 2H); 2,55 (t, 2H, J = 7Hz); 1,63 (t, de t, 2H, J = 7,7Hz); 1,31 (t de q, 2H, J = 7,7Hz); 0,84 (t, 3H, J = 7Hz). Anal. calc. para C₂₄H₂₆ClN₇O₂·(H₂O)₂: C, 55,87; H, 5,86. Encontrado: C, 56,01; H, 6,01.

Ejemplo 174

10 Parte A:

Preparación de 2 - n - butil - 4 - cloro - 1 - [(2' - (hidroximetil)bifenil - 4 - il)metil] - 5 - (metoximetil)imidazol

15 Se disolvió 2 - n - butil - 1 - [2' - carbometoxibifenil - 4 - il)metil] - 4 - cloro - 5 - (metoxifenil)imidazol (5,62 g, 13 mmoles, 1 eq.) en THF (50 ml) y se le añadió lentamente una solución de hidruro de litio - aluminio 1 M en THF (39,5 ml, 39 mmoles, 3 eq.). La mezcla resultante se puso a reflujo bajo N₂ durante 2 horas y se sometió a tratamiento según Fieser y Fieser, V. 1, pag. 584 (procedimiento de Steinhardt) para producir 4,68 g de un aceite amarillo luminoso que cristalizó lentamente. RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 7,57 (d ancho, 1H, J = 7Hz); 7,47 - 7,20 (m, 5H); 7,03 (d, 2H, J = 9Hz); 5,18 (s, 2H); 4,58 (s, 2H); 4,32 (s, 2H); 3,28 (s, 3H); 2,60 (t, 2H, J = 7Hz); 1,67 (t de t, 2H, J = 7,7Hz); 1,35 (t de q, 2H, J = 7,7Hz); 0,86 (t, 3H, J = 7Hz). Anal. Calc. para C₂₃H₂₇ClN₂O₂: C, 69,25; H, 6,82; Cl, 8,89. Encontrado: C, 69,42; H, 6,87; Cl, 8,65.

25 Parte B:

Preparación de 2 - n - butil - 4 - cloro - 1 - [(2' (cianometil) bifenil - 4 - il)metil] - 5 - (metoximetil)imidazol

30 Se convirtió 2 - n - butil - 4 - cloro - 1 - [(2' - (hidroximetil) bifenil - 4 - il)metil] - 5 - (metoximetil)imidazol (4,68 g) en el compuesto de cianometilo del título mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Parte B. Al ser sometido a tratamiento se produjeron 5,20 g de un aceite marrón que se hizo reaccionar adicionalmente con purificación. RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 7,54 (m, 1H); 7,40 (m, 2H); 7,28 (m, 3H); 7,08 (d, 2H, J = 10Hz); 5,23 (s, 2H); 4,33 (s, 2H); 3,63 (s, 2H); 3,30 (s, 3H); 2,60 (t, 2H, J = 7Hz); 1,70 (t de t, 2H, J = 7,7Hz); 1,37 (t de q, 2H, J = 7,7Hz); 0,90 (t, 3H, J = 7Hz). Peso molec. calc. para C₂₄H₂₆ClN₃O: 407,1764. Encontrado: 407,1778.

Parte C:

40 *Preparación de 2 - n - butil - 4 - cloro - 5 - metoximetil - 1 - [(2' - ((tetrazol - 5 - il)metil)bifenil - 4 - il)metil]imidazol*

45 Se convirtió 2 - n - butil - 4 - cloro - 1 - [(2' - cianometil)bifenil - 4 - il)metil] - 5 - (metoximetil)imidazol (5,20 g) en el tetrazol anterior en 2 días utilizando el procedimiento del ejemplo 90, Parte C. Al ser sometido a tratamiento y cromatografía rápida sobre gel de sílice, eluyente con un sistema disolvente gradiente de hexano/acetato de etilo 1:1 a acetato de etilo/isopropanol 1:1 se produjeron 3,13 g de un sólido amarillo luminoso; p.f. 149,0 - 152,5°C. RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 7,37 - 7,15 (m, 6H); 6,96 (d, 2H, J = 9Hz); 5,18 (s, 2H); 4,30 (s, 2H); 4,24 (s, 2H); 3,27 (s, 3H); 2,57 (t, 2H, J = 7Hz); 1,56 (t de t, 2H, J = 7,7Hz); 1,28 (t de q, 2H, J = 7,7 Hz); 0,77 (t, 3H, J = 7Hz). Anal. calc. para C₂₄H₂₇ClN₆O: C, 63,97; H, 6,03; Cl, 7,86. Encontrado: C, 63,79; H, 6,04; Cl, 7,70.

Ejemplo 175

55 *Preparación de 2 - n - butil - 1 - [(2' - (carboximetil)bifenil - 4 - il)metil] - 4 - cloro - 5 - (hidroximetil)imidazol sal de dicitclohexilamina*

60 Se mezclaron conjuntamente 2 - n - butil - 4 - cloro - 1 - [(2' - (cianometil)bifenil - 4 - il)metil] - 5 - (metoximetil)imidazol (2,60 g) y una mezcla 1:1 de HCl acuoso concentrado y ácido acético glacial (50 ml) y seguidamente se llevaron a reflujo durante 6 horas. Los disolventes se separaron a vacío y se añadió agua (200 ml) al residuo. El pH se ajustó a 3 con NH₄OH concentrado y esta mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄) y el disolvente se separó a vacío para producir un aceite. Una cromatografía rápida en acetato de etilo/hexano 60:40

ES 2 063 734 T3

a isopropanol al 100% produjo 1,07 g de un cristal. Este producto se disolvió en acetona y se añadió dicitclohexilamina (1 eq.). Precipitó una goma que se redisolvió con más acetona (total de 75 ml) y calor. Tras enfriar, se obtuvo un precipitado sólido (291 mg); p.f. 135,0 - 137,0. RMN muestra que falta un grupo - OCH₃. RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 7,43 - 7,13 (m, 6H); 6,95 (d, 2H, J = 8Hz); 5,20 (s, 2H); 4,46 (s, 2H); 3,45 (s, 2H); 2,76 (m, 2H); 2,60 (t, 2H, J = 7Hz); 2,00 - 1,03 (m, 24H); 0,87 (t, 3H, J = 7Hz).
5 Peso molec. calc. para C₂₃H₂₅ClN₂O₃: 412,1554. Encontrado: 412,1544.

Ejemplo 176

10 Parte A:

Preparación de 2 - n - butil - 4 - cloro - 1 - [(2 - (hidrazido)bifenil - 4 - il)metil] - 5 - (metoximetil)imidazol

Se mezclaron conjuntamente 2 - n - butil - 1 - [(2' - carbometoxibifenil - 4 - il)metil] - 4 - cloro - 5 -
15 (metoximetil)imidazol (2,00 g, 4,7 mmoles, 1 eq.), hidrazina (1,5 ml, 46,8 mmoles, 10 eq.) y metanol (30 ml) y seguidamente se llevaron a reflujo durante 3 días, después de lo cual se añadieron 1,5 ml más de hidrazina y la reacción se llevó a reflujo durante otro día. Se añadió nuevamente más hidrazina (1,5 ml) y la reacción se llevó a reflujo durante un día adicional. La reacción se sometió a tratamiento separado en primer lugar la hidrazina y el metanol a vacío, seguidamente se recogió el residuo en acetato de etilo
20 (200 ml) y se lavó con agua (3 X 100 ml). La capa orgánica se secó (MgSO₄) y el disolvente se separó a vacío para producir 1,37 g de un cristal blanco. RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 7,67 - 7,31 (m, 4H); 7,40 (d, 2H, J = 9Hz); 7,03 (d, 2H, J = 9Hz); 7,56 (s ancho, 1H); 5,17 (s, 2H); 4,27 (s, 2H); 3,25 (s, 3H); 2,57 (t, 2H; J = 7Hz); 1,70 (t de t, 2H, 7,7Hz); 1,34 (t de q, 2H); J = 7,7Hz); 0,86 (t, 3H, J = 7Hz). Anal. calc. para C₂₃H₂₇ClN₄O₂: C, 64,70; H, 6,37; N, 13,12. encontrado: C, 64,47; H, 6,35; N, 12,85.

25 Parte B:

Preparación de 2 - n - butil - 4 - cloro - 5 - metoxi - metil - 1 - [(2 - trifluorometilsulfonilhidrazido)bifenil - 4 - il)metil]imidazol

Se hizo gotear lentamente una solución de anhídrido tríflico (0,42 ml, 2,5 mmoles, 1,5 eq.) en cloruro de metileno (2 ml) en una solución agitada a - 78°C de 2 - n - butil - 4 - cloro - 1 - [(2' - (hidrazido)bifenil - 4 - il)metil] - 5 - (metoximetil)imidazol (0,71 g, 1,7 mmoles, 1,0 eq.) y trietilamina (0,35 ml, 2,5 mmoles, 1,5 eq.) en cloruro de metileno (5 ml). La solución se agitó a - 78°C durante 1 hora y seguidamente se
35 dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 2 horas a temperatura ambiente, se añadió agua (100 ml), el pH se ajustó a 5 y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas se secaron (MgSO₄), el disolvente se separó a vacío y el residuo se sometió a cromatografía rápida sobre gel de sílice comenzando con hexano/acetato de etilo 1:1 y terminando con acetato de etilo al 100% para producir 380 mg de un cristal amarillo luminoso. RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 7,82 - 7,15 (m, 8H); 6,94 (d, 2H, J = 8Hz); 5,13 (s, 2H); 4,25 (s, 2H); 3,17 (s, 3H); 2,53 (t, 2H, J = 7Hz); 1,69 (t de t, 2H, J = 7,7Hz); 1,27 (t de q, 2H, J = 7,7Hz); 0,81 (t, 3H, J = 7Hz). Espectro de masa por bombardeo con átomos rápidos: Peso molec. calc. para C₂₄H₂₆ClF₃N₄O₄S: 559,15. Encontrado: 559,12.

Ejemplo 177

45 Parte A:

Preparación de 4' - metilbifenil - 2 - carboxaldehído

Se disolvió 4' - metilbifenil - 2 - carboxilato de metilo (20,00 g, 88 mmoles, 1 eq.) en tolueno seco (250 ml) y se enfrió a - 78°C. Seguidamente se hizo gotear lentamente hidruro de diisobutilaluminio (1,0 M en tolueno, 220 ml, 220 mmoles, 2,2 eq.) durante 25 minutos, manteniendo la temperatura bajo - 70°C. Cuando la adición se completó, la mezcla se agitó a - 78°C durante 15 minutos y seguidamente se añadió metanol (10 ml) cuidadosamente. Cuando el desprendimiento de gases se completó, la mezcla se vertió en
55 una solución de sal de Rochelle (100 ml de solución saturada más 600 ml de agua). La mezcla se agitó se sometió a sacudidas hasta que se obtuvo una solución extraíble. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con éter (2 x 200 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄) y el disolvente se separó a vacío para producir 16,7 g de un aceite amarillo luminoso. RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 7,56 - 7,16 (m, 8H); 4,59 (s, 2H); 2,40 (s, 3H); 1,74 (s, 1H). Este aceite (16,7 g, 84 mmoles, 1 eq.) se oxidó posteriormente disolviendo en cloruro de metileno (100 ml) y agitando con dióxido de manganeso (7,34 g, 84 mmoles, 1 eq.). Después de agitar durante un día a temperatura ambiente, se añadió más dióxido de manganeso (14,68 g, 168 mmoles, 2 eq.). Al siguiente día, se añadieron nuevamente 14,68 g más de
60

ES 2 063 734 T3

dióxido de manganeso. Después de otro día de agitación, la reacción se filtró a través de Celite^R y el filtrado se evaporó hasta dar un aceite. El aceite se sometió a cromatografía en hexano/acetato de etilo 9:1 sobre gel de sílice para producir 13,4 g de un aceite opaco amarillo luminoso. La oxidación anterior se puede realizar también utilizando clorocromato de piridinio. RMN (200 Mhz, CDCl₃) δ 9,98 (s, 1H); 8,01 (d, 1H, J = 7Hz); 7,64 (t, 1H, J = 7Hz); 7,53 - 7,38 (m, 2H); 7,28 - 7,17 (m, 4H), 2,43 (s, 3H). Peso molec. calc. para C₁₄H₁₂O: 196,0888. Encontrado: 196,0881.

Parte B:

10 Preparación de 4' - metil - 2 - (2 - nitroeten - 1 - il)bifenilo

Se mezclaron 4' - metilbifenil - 2 - carboxaldehído (13,21 g, 67,3 mmoles (1,0 eq.), nitrometano (4,74 ml, 87,5 mmoles, 1,3 eq.), acetato de amonio (2,07 g, 26,0 mmoles, 0,4 eq.) y ácido acético glacial (30 ml) y se llevaron a reflujo durante 2 días, en cuyo momento se añadieron más nitrometano (4,74 ml) y acetato de amonio (2,07 g) y la reacción se llevó a reflujo durante 5 horas adicionales. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo (300 ml) y se extrajo con acetato de etilo (300 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con agua (3 x 200 ml), la capa orgánica se secó (MgSO₄), el disolvente se separó a vacío y el residuo se sometió a cromatografía en hexano/tolueno 1:1 para producir 11,22 g de un aceite amarillo luminoso que cristalizó. El producto se recrystalizó en metilciclohexano para producir 8,47 g de cristales amarillos; p.f. 64,0 - 65,0°C. RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 8,04 (d, 1H, J = 13Hz); 7,69 (d, 1H, J = 9Hz); 7,59 - 7,37 (m, 4H); 7,50 (d, 1H, J = 13Hz); 7,27 (d, 2H, J = 7Hz); 7,19 (d, 2H, J = 7Hz); 2,41 (s, 3H). Anal. calc. para C₁₅H₁₃NO₂: C, 75,30; H, 5,48; N, 5,85. Encontrado: C, 75,32; H, 5,56; N, 5,58.

Parte C:

25 Preparación de 4' - metil - 2 - (1,2,3 - triazol - 4 - il)bifenilo

Se mezclaron conjuntamente 4' - metil - 2 - (2 - nitroeten - 1 - il)bifenilo (6,58 g, 27,5 mmoles, 1 eq.), azida de sodio (5,40 g, 82,3 mmoles, 3 eq.) y dimetilsulfóxido (mínimo para disolverlo todo) y se agitó a temperatura ambiente durante 4,5 horas. Seguidamente se añadió acetato de etilo (500 ml) y la fase orgánica se lavó con agua (3 x 400 ml). La capa orgánica se secó (MgSO₄) y el disolvente se separó a vacío para producir 6,54 g de un cristal naranja. Una cromatografía en hexano/acetato de etilo 75:25 produjo 2,87 g de un cristal amarillo. RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 7,83 (m, 1H); 7,51 - 7,32 (m, 3H); 7,18 (d, 2H; J = 8Hz), 7,13 (d, 2H, J = 8Hz); 7,03 (s, 1H); 2,38 (s, 3H). Peso molec. clac. para C₁₅H₁₃N₃: 235,1110. Encontrado: 235,1111.

Parte D:

40 Preparación de 4' - metil - 2 - (N - (trifenilmetil) - 1,2,3 - triazol - 4 - il)bifenilo

Se mezclaron 4' - metil - 2 - (1,2,3 - triazol - 4 - il)bifenilo (2,61 g, 11 mmoles, 1,0 eq.), trietilamina (1,69 ml, 12 mmoles, 1 eq.), bromuro de tritilo (3,88 g, 12 mmoles, 1 eq.) cloruro de metileno (30 ml) y se agitó a 0°C y seguidamente se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 1, hora, se añadió acetato de etilo (200 ml) y la fase orgánica se lavó con agua (3 x 200 ml). La capa orgánica se secó (MgSO₄) y el disolvente se separó a vacío para producir 5,15 g de un sólido amarillo. Este producto se recrystalizó en metilciclohexano para proporcionar 3,26 de cristales blancos apagados; p.f. 181,0 - 182,5°C. RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 8,18 (d, 1H, J = 7Hz); 7,50 - 7,16 (m, 12H); 7,05 - 6,89 (m, 10Hz); 6,47 (s, 1H); 2,54 (s, 3H). Anal. calc. para C₃₄H₂₇N₃: C, 85,50; H, 5,70; N, 8,80. Encontrado: C, 86,60; H, 5,80; N, 8,94.

Parte E:

55 Preparación de 2 - n - butil - 4 - cloro - 5 - hidroximetil - 1 - [(2' - (N - (trifenilmetil) - 1,2,3 - triazol - 4 - il)bifenil - 4 - il)metil]imidazol

Se bromó 4' - metil - 2 - (N - (trifenilmetil) - 1,2,3 - triazol - 4 - il)bifenilo (3,14 g, 6,57 mmoles) en la posición bencílica mediante el procedimiento del Ejemplo 85, Parte B, utilizando peróxido de benzoilo en lugar de AIBN como radical iniciador. Una filtración de succinimida y una evaporación produjeron 4,45 g de un aceite en bruto que se utilizó posteriormente. RMN (200 MHz, CDCl₃I δ CH₂Br, 4,41. Este bromuro (4,33 g, aprox. 7,8 mmoles, 1 eq.) se alquiló en 2 - n - butil - 4 - cloro - 5 - hidroximetilimidazol mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Parte A. Una cromatografía rápida en hexano/acetato de etilo 75:25 sobre gel de sílice produjo un sólido amarillo (0,67 g) que se recrystalizó

ES 2 063 734 T3

en tetracloruro de carbono para producir 447 mg de cristales blancos; p.f. 173,0 - 176,5°C. RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 8,03 (d, 1H, J = 9Hz); 7,51 - 7,14 (m, 14H); 6,98 (m, 6H); 6,86 (d, 2H, J = 9Hz); 6,63 (s, 1H); 5,15 (s, 2H); 4,33 (s, 2H); 2,53 (t, 2H, J = 7Hz); 1,15 (t de t, 2H, J = 7,7Hz), 1,32 (t de q, 2H, J = 7,7Hz); 0,87 (t, 3H, J = 7Hz). Peso molec. calc. para C₄₂H₃₈ClN₅O: 663,2765. Encontrado: 663,2762.

5

Parte F:

Preparación de 2 - n - butil - 4 - cloro - 5 - hidroximetil - 1 - [(2' - 1,2,3 - triazol - 4 - il)bifenil - 4 - il]metilimidazol

10

Se mezclaron 2 - n - butil - 4 - cloro - 5 - hidroximetil - 1 - [(2' - (N - trifenilmetil)triazol - 4 - il)bifenil - 4 - il]metilimidazol (408 mg, 0,6 mmoles, 1 eq.), 1,4 - dioxano (5 ml), agua (1 ml) y HCl 4,0 N en dioxano (0,46 ml, 1,8 mmoles, 3 eq.) y se agitó a temperatura ambiente. Después de 2 horas, se añadió agua (200 ml), y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). Las capas orgánicas se secaron (MgSO₄) y el disolvente se separó a vacío para producir 260 mg de un cristal blanco apagado. Una cromatografía rápida del producto en acetato de etilo al 100% sobre gel de sílice produjo 140 mg de un cristal blanco. RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 7,82 (m, 1H); 7,50 - 7,25 (m, 3H); 7,17 (d, 2H, J = 9Hz); 6,98 (d, 2H, J = 9Hz); 6,95 (s, 1H); 5,23 (s, 2H); 4,52 (s, 2H); 2,58 (t, 2H, J = 7Hz); 1,63 (t, de t, 2H, J = 7,7Hz); 1,30 (t de q, 2H, J = 7,7Hz); 0,82 (t, 3H, J = 7Hz). Peso molec. calc. para C₂₃H₂₄ClN₅O: 421,1669. Encontrado: 421,1670.

20

Ejemplos 178 y 179

Parte A:

25

Preparación de 3 - (4 - metilfenil) - 3 - oxo - 2 - (alil)propanoato de etilo

30

Se añadió 3 - (4 - metilfenil) - 3 - oxopropanoato de etilo (preparado como se describe en la publicación de W. Wierenga y H. I. Skulnick, *J. Org. Chem.* (1979), 44, 310) (63,66 g, 309 mmoles, 1 eq.) a una solución de etóxido de sodio recientemente preparada (Na, 7,43 g, 323 mmoles, 1,05 eq.; EtOH, 250 ml). El etanol se separó a vacío y el residuo se disolvió en DMF (250 ml). Seguidamente se añadieron bromuro de alilo (29,3 ml, 338 mmoles, 1,1 eq.) y seguidamente yoduro de sodio (4,56 g, 304 mmoles, 1 eq.) y el contenido se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El DMF se separó a vacío, se añadió agua (250 ml) y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). Las capas orgánicas se secaron (MgSO₄) y el disolvente se separó a vacío para producir 74,21 g de un aceite ámbar. RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 7,81 (d, 2H, J = 10Hz); 7,30 (d, 2H, J = 10Hz); 5,96 - 5,72 (m, 1H); 5,21 - 5,00 (m, 2H); 4,41 (t, 1H, J = 7Hz); 4,16 (q, 2H, J = 7Hz); 2,78 (t, 2H, J = 7Hz); 2,42 (s, 3H); 1,18 (t, 3H, J = 7Hz). Anal. calc. para C₁₅H₁₈O₃: C, 73,15; H, 7,37. Encontrado: C, 73,10; H, 7,38.

35

40 Parte B:

Preparación de 3 - carboetoxi - 4 - (4 - metilfenil) - 4 - (oxo)butanal

45

Se mezclaron 3 - (4 - metilfenil) - 3 - oxo - 2 - (alil) - propanoato de etilo (74,21 g, 301 mmoles, 1,0 eq.), tetróxido de osmio (100 mg, cat.), metaperyodato de sodio (141,8 g, 663 mmoles, 2,2 eq.), éter (500 ml) y agua (1 l) y se agitó a temperatura ambiente. Después de 24 horas, se añadieron 110 mg adicionales de OsO₄ y, después de otras 24 horas, se añadieron 200 mg más de OsO₄ junto con metaperyodato de sodio (190 g, 888 mmoles, 3,0 eq.). Después de 4 días, las capas se separaron y la capa de éter se lavó con bisulfato de sodio acuoso (1 x 500 ml) y seguidamente con salmuera (1 x 300 ml). La capa de éter se secó (MgSO₄) y el disolvente se separó a vacío para producir 64,99 g de un aceite marrón oscuro. El aceite se sometió a cromatografía rápida sobre gel de sílice en hexano/acetato de etilo 4:1 para producir 37,5 g de un aceite ámbar. RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 9,79 (s, 1H); 7,93 (d, 2H, J = 9Hz); 7,27 (d, 2H, J = 9Hz); 4,87 (t, 1H, J = 7Hz); 4,13 (q, 2H, J = 7Hz); 3,37 - 3,08 (multiplete AB, 2H); 2,40 (s, 3H); 1,14 (t, 3H, J = 7Hz). Anal. calc. para C₁₄H₁₆O₄: C, 67,73; H, 6,50. Encontrado: C, 67,53; H, 6,54.

50

55

Parte C:

Preparación de 3 - carboetoxi - 2 - (4 - metilfenil)furano

60

Se mezclaron 3 - carboetoxi - 4 - (4 - metilfenil) - 4 - (oxo) - butanal (10,00 g), anhídrido trifluoroacético (50 ml) y ácido trifluoroacético (2 gotas) y se agitó a 0°C sobre hielo y se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 3 horas, se añadió más anhídrido trifluoroacético (50 ml) junto con

ES 2 063 734 T3

ácido trifluoroacético (2 gotas) a temperatura ambiente. Al día siguiente, el disolvente se separó a vacío y el residuo se dividió en partes entre NaOH 1 N (200 ml) y acetato de etilo (200 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con NaOH 1 N (2 x 200 ml). La capa orgánica se secó (MgSO₄) y el disolvente se separó a vacío para producir un aceite marrón (9.95 g) que se sometió a cromatografía
 5 rápida en hexano/acetato de etilo 99:1 para producir 2,57 g de un sólido color blanco apagado; p.f. 79,0 - 80,5°C. RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 7,88 (d, 2H, J = 9Hz); 7,42 (d, 1H, J = 2Hz); 7,26 (d, 2H, J = 9Hz); 6,83 (d, 1H, J = 2Hz); 4,34 (q, 2H, J = 7Hz); 2,40 (s, 3H); 1,34 (t, 3H, J = 7Hz). Anal. calc. para C₁₄H₁₄O₃: C, 73,03; H, 6,13. Encontrado: C, 73,52; H, 6,30.

10 Parte D:

Preparación de 2 - n - butil - 1 - [4 - (3 - carboxifuran - 2 - il)bencil] - 4 - cloro - 5 - (hidroximetil)imidazol (isómero A) y 2 - n - butil - 1 - [4 - (3 - carboxifuran - 2 - il)bencil] - 5 - cloro - 4 - (hidroximetil)imidazol (isómero B)

15

Se bromó 3 - carboetoxi - 2 - (4 - metilfenil)furano, se alquiló y se saponificó mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 85, Partes B, C y E.

El isómero A, el isómero que eluyó más rápido, se recrystalizó en acetonitrilo; p.f. 158,5 - 160,0°C.
 20 RMN (200 MHz, DMSO - d₆) δ 12,80 (m ancho, 1H); 7,92 (d, 2H, J = 9Hz); 7,82 (d, 2H, J = 2Hz); 7,17 (d, 2H, J = 9Hz); 6,84 (d, 1H, J = 2Hz); 5,30 (s, 2H); 5,30 (m, 1H); 4,34 (s, 2H); 2,47 (t, 2H, J = 7Hz); 1,47 (t de t, 2H, J = 7,7Hz); 1,24 (t de q, 2H, J = 7,7Hz); 0,74 (t, 3H, J = 7Hz). Anal. calc. para C₂₀H₂₁ClN₂O₄: C, 61,78; H, 5,44; N, 9,12. Encontrado: C, 61,66; H, 5,39; N, 9,09.

El isómero B se recrystalizó en nitrometano/acetonitrilo; p.f. 118 - 5 - 120,5°C. RMN (200 MHz, DMSO - d₆) δ 12,89 (m ancho, 1H); 7,92 (d, 2H, J = 9Hz); 7,82 (d, 1H, J = 2Hz); 7,13 (d, 2H, J = 9Hz); 6,83 (d, 1H, J = 2Hz); 5,23 (s, 2H); 4,93 (m, 1H); 4,29 (d, 2H, J = 7Hz); 2,57 (t, 2H, J = 7Hz); 1,53 (t, de t, 2H, J = 7,7Hz); 1,27 (t que q, 2H, J = 7,7Hz); 0,77 (t, 3H, J = 7Hz). Peso molec. calc. para C₂₀H₂₁ClN₂O₄: 388,1190. Encontrado: 388,1171.

30

Ejemplo 180

Parte A:

35 *preparación de 1 - [(2' - carbometoxibifenil - 4 - il)metil] - 2 - butil - 4 - cloro - 5 - (2 - metoxietoximetil)imidazol*

A una solución de 7,50 ml de n - butil - litio 1,6 M/hexano en 50 ml de tetrahidrofurano a 0°C se añadieron gota a gota 1,50 ml de t - butanol. A esta solución se añadieron 4,52 g de 1 - [(2' - carbometoxibifenil - 4 - il)metil] - 2 - butil - 4 - cloro - 5 - hidroximetilimidazol y seguidamente 1,50 ml de cloruro de 40 2 - metoxietoximetilo. La solución resultante se agitó a 25°C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con dietil éter, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. Una cromatografía de columna proporcionó 3,50 g de 1 - [(2' - carbometoxibifenil - 4 - il)metil] - 2 - butil - 4 - cloro - 5 - (2 - metoxietoximetil)imidazol. RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 7,83 (d, 1H); 7,52 (t, 45 1H); 7,40 (t, 1H); 7,28 (m, 3H); 7,00 (d, 1H); 5,19 (s, 2H); 4,68 (s, 2H); 4,48 (s, 2H); 3,67 (m, 2H); 3,64 (s, 3H); 3,54 (m, 2H); 3,37 (s, 3H); 2,58 (t, 2H); 1,67 (quint., 2H); 1,34 (sext., 2H); 0,88 (t, 3H).

Parte B:

50 *Preparación de 1 - [(2' - carboxibifenil - 4 - il)metil] - 2 - butil - 4 - cloro - 5 - (2 - metoxietoximetil)imidazol*

Una solución de 3,15 g de 1 - [(2' - carbometoxibifenil - 4 - il)metil] - 2 - butil - 4 - cloro - 5 - (2 - metoxietoximetil)imidazol y 2,77 g de metanotiolato de potasio en 125 ml de dimetilformamida
 55 se agitó a 125°C durante 4 horas. Después de enfriar, el disolvente se separó a vacío, y el residuo se disolvió en agua. La solución acuosa resultante se lavó con dietil éter, se ajustó el pH a 3 empleando ácido clorhídrico al 10% y se extrajo con cloruro de metileno. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se recrystalizó en clorobutano para proporcionar 2,45 g de 1 - [(2' - carboxibifenil - 4 - il)metil] - 60 2 - butil - 4 - cloro - 5 - (2 - metoxietoximetil)imidazol. RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 7,95 (d, 1H); 7,57 (t, 1H); 7,46 (t, 1H); 7,38 (m, 3H); 7,05 (d, 2H); 4,64 (s, 2H); 4,48 (s, 2H); 3,58 (m, 4H); 3,40 (s, 3H); 2,54 (t, 2H); 1,60 (quint., 2H); 1,32 (sext., 2H); 0,84 (t, 3H).

Parte C:

Preparación de 1 - [(2' - metoxiaminocarbonilbifenil - 4 - il)metil] - 2 - butil - 4 - cloro - 5 - (2 - metoxietoximetoximetil) imidazol

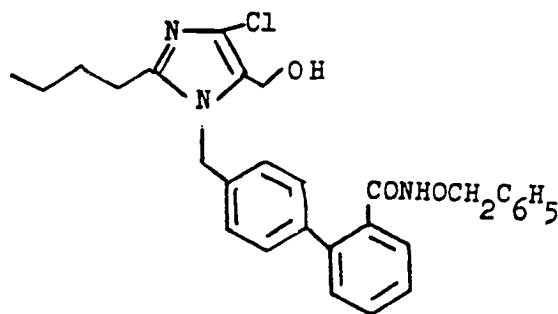
Una solución de 0,24 ml de cloruro de oxalilo en 5 ml de cloroformo se añadió gota a gota a una solución de 1 ml de dimetilformamida en 4 ml de cloroformo a - 20°C. Después de que esta solución se hubo agitado a - 20°C durante 20 minutos, se añadieron 0,28 ml de N - metilmorfolina y seguidamente 1,21 g de 1 - [(2' - carboxibifenil - 4 - il)metil] - 2 - butil - 4 - cloro - 5 - (2 - metoxietoximetoximetil)imidazol. Después de otros 20 minutos a - 20°C, se añadieron 0,55 ml de N - metilmorfolina y 1,35 ml de metoxilamina a la mezcla. La mezcla de reacción se calentó lentamente a 25°C, se agitó a 25°C durante 4 horas y finalmente se llevó a reflujo durante 40 horas. Después de enfriar, la mezcla se diluyó con acetato de etilo. La solución resultante se lavó con ácido clorhídrico al 10%, agua, solución al 10% de bicarbonato de sodio y salmuera. Finalmente, la solución se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a vacío. Una cromatografía de columna (elución: metanol/cloroformo) suministró 0,21 g de 1 - [(2' - metoxiaminocarbonilbifenil - 4 - il)metil] - 2 - butil - 4 - cloro - 5 - (2 - metoxietoximetoximetil)imidazol. RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 7,85 (s, 1H); 7,63 (d, 1H); 7,53 - 7,33 (m, 5H); 7,05 (d, 2H); 5,20 (s, 2H); 4,67 (s, 2H); 4,47 (s, 2H); 3,63 (m, 5H); 3,55 (m, 2H); 3,36 (s, 3H); 2,56 (t, 2H); 1,67 (m, 2H); 1,32 (m, 2H); 0,87 (t, 3H).

Parte D:

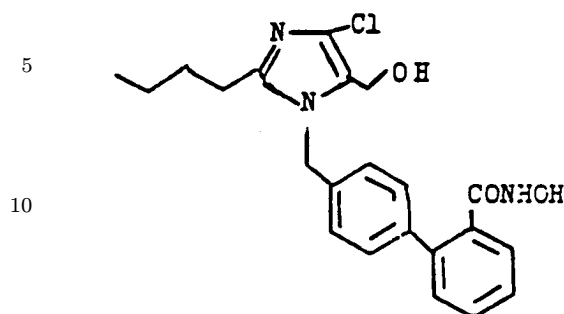
Preparación de 1 - [(2' - metoxiaminocarbonilbifenil - 4 - il)metil] - 2 - butil - 4 - cloro - 5 - hidroximetilimidazol

Una solución de 0,20 g de 1 - [(2' - metoxiaminocarbonilbifenil - 4 - il)metil] - 2 - butil - 4 - cloro - 5 - (2 - metoxietoximetoximetil) imidazol en 60 ml de ácido tetrafluorobórico acuoso 1,5 M/acetonitrilo se agitó durante 20 horas a 25°C. La mezcla de reacción se vertió en solución diluida de bicarbonato de sodio y la mezcla resultante se extrajo con dietil éter. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. Una cromatografía de columna (elución: metanol/ cloroformo) proporcionó 0,11 g de 1 - [(2' - metoxiaminocarbonilbifenil - 4 - il)metil] - 2 - butil - 4 - cloro - 5 - hidroximetilimidazol. RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 11,31 (s ancho, 1H); 7,48 (m, 1H); 7,41 - 7,33 (m, 5H); 7,09 (d, 2H); 5,27 (s ancho, 3H); 4,32 (d, 2H); 3,44 (s, 3H); 2,49 (t, 2H); 1,48 (quint., 2H); 1,25 (sext., 2H); 0,80 (t, 3H).

Los siguientes compuestos se prepararon según el procedimiento descrito en el ejemplo anterior.

Ejemplo 181RMN (200 MHz, DMSO-d₆)

δ 11,29 (s ancho, 1H); 7,48 (m, 1H); 7,33 (m, 10H); 7,09 (d, 2H); 5,27 (d, 2H); 4,67 (s, 2H); 4,31 (s, 2H); 2,47 (t, 2H); 1,46 (quint., 2H); 1,21 (sext., 2H), 0,76 (t, 3H).

Ejemplo 182

δ 10,81 (s ancho, 1H); 9,02 (s ancho, 1H); 7,55-7,35 (m, 6H); 7,11 (d, 2H); 5,28 (s ancho, 3H); 4,34 (d, 2H); 2,50 (t, 2H), 1,49 (quint., 2H); 1,25 (sext., 2H); 0,78 (t, 3H).

15

Ejemplo 183

Parte A:

20 *Preparación de 1 - [(2' - aminobifenil - 4 - il)metil] - 2 - butil - 4 - cloro - 5 - hidroximetilimidazol*

Este compuesto se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 141, Parte A. A partir de 3,30 g de 1 - [(2' - nitrobifenil - 4 - il)metil] - 2 - butil - 4 - cloro - 5 - hidroximetilimidazol, 1,60 g de polvo de hierro, 3,20 ml de ácido acético y 160 ml de metano se obtuvieron 2,05 g de 1 - [(2' - aminobifenil - 4 - il)metil] - 2 - butil - 4 - cloro - 5 - hidroximetilimidazol. RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 7,45 (d, 2H); 7,23 - 7,08 (m, 4H); 6,89 - 6,77 (m, 2H), 5,27 (s, 2H); 4,55 (s ancho, 2H); 2,62 (t, 2H); 1,69 (quint., 2H); 1,37 (sext., 2H); 0,88 (t, 3H).

Parte B:

30

Preparación de 1 - [(2' - aminobifenil - 4 - il)metil] - 2 - butil - 4 - cloro - 5 - (2 - metoxietoximetoximetil)imidazol

Este compuesto se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 180, Parte A. A partir de 2,03 g de 1 - [(2' - aminobifenil - 4 - il)metil] - 2 - butil - 4 - cloro - 5 - hidroximetilimidazol, 3,75 ml de n - butil - litio 1,6 M/hexano, 0,75 ml de t - butanol, 0,75 ml de cloruro de 2 - metoxietoximetilo y 25 ml de tetrahidrofurano se obtuvieron 0,84 g de 1 - [(2' - aminobifenil - 4 - il)metil] - 2 - butil - 4 - cloro - 5 - (2 - metoxietoximetoximetil)imidazol. RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 7,42 (d, 2H); 7,19 - 7,03 (m, 4H); 6,86 (m, 2H); 5,20 (s, 2H); 4,69 (m, 2H); 4,49 (m, 2H); 3,67 (m, 2H); 3,54 (m, 2H); 3,37 (s, 3H); 2,59 (t, 2H); 1,67 (quint., 2H); 1,34 (sext., 2H); 0,87 (t, 3H).

Parte C:

45 *Preparación de 1 - [(2' - trifluoroacetamidobifenil - 4 - il)metil] - 2 - butil - 4 - cloro - 5 - (2 - metoxietoximetoximetil)imidazol*

A una solución de 0,84 g de 1 - [(2' - aminobifenil - 4 - il)metil] - 2 - butil - 4 - cloro - 5 - (2 - metoxietoximetoximetil)imidazol, 0,23 g de 4 - dimetilaminopiridina, 1,28 ml de trietilamina y 10 ml de tetrahidrofurano a 25°C se añadieron gota a gota 1,30 ml de anhídrido trifluoroacético. La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 4 horas y seguidamente se vertió en agua. La solución resultante se ajustó a pH 4 utilizando ácido clorhídrico al 10% y se extrajo con dietil éter. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. Una cromatografía de columna proporcionó 0,96 g de 1 - [(2' - trifluoroacetamidobifenil - 4 - il)metil] - 2 - butil - 4 - cloro - 5 - (2 - metoxietoximetoximetil)imidazol. RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 8,22 (d, 1H); 7,89 (s ancho, 1H); 7,44 (m, 1H), 7,36 - 7,29 (m, 4H), 7,12 (d, 2H), 5,23 (s, 2H); 4,68 (s, 2H); 4,49 (s, 2H); 3,65 (m, 2H); 3,54 (m, 2H); 3,37 (s, 3H); 2,56 (t, 2H); 1,67 (quint., 2H); 1,34 (sext., 2H); 0,87 (t, 3H).

60

Parte D:

Preparación de 1 - [(2' - trifluoroacetamidobifenil - 4 - il) metil] - 2 - butil - 4 - cloro - 5 - hidroximetilimidazol

5

Este compuesto se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 180, Parte D. A parte de 0,96 g de 1 - [(2' - trifluoroacetamidobifenil - 4 - 9l)metil - 2 - butil - 4 - cloro - 5 - (2 - metoxietoximetil)imidazol se obtuvieron 0,35 g de 1 - [(2' - trifluoroacetamidobifenil - 4 - il)metil] - 2 - butil - 4 - cloro - 5 - hidroximetilimidazol. RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 8,24 (d, 1H); 7,89 (s ancho, 1H); 7,46 (m, 1H); 7,32 (m, 4H); 7,15 (d, 2H); 5,30 (s, 2H); 4,55 (d, 2H); 2,60 (t, 2H); 1,67 (t ancho, 1H); 1,70 (quint., 2H); 1,36 (sext., 2H); 0,88 (t, 3H).

Ejemplo 184

15 Parte A:

Preparación de ácido 2 - (4 - metilfenoxi)benzoico

A una solución de 5,95 g de p-cresol y 7,83 g de 2 - clorobenzoico en 500 ml de dimetilformamida a 20 25°C se añadieron, en porciones, 14,50 g de carbonato de potasio anhidro. La mezcla resultante se calentó a 80°C y se añadieron 0,10 g de yoduro de cobre(I). La mezcla de reacción se llevó seguidamente a reflujo durante 16 horas. Mientras estaba todavía caliente, la mezcla se vertió en agua con hielo. La suspensión resultante se filtró, y el filtrado se ajustó a pH 3,0 utilizando ácido clorhídrico acuoso. El precipitado se recuperó por filtración. El sólido en bruto se disolvió en una solución acuosa de hidróxido de sodio. 25 Esta solución se acidificó a pH 6,0 utilizando ácido clorhídrico, se filtró y seguidamente se acidificó a pH 3,0. Una filtración proporcionó 5,67 g de ácido 2 - (4 - metilfenoxi)benzoico que se empleó en la siguiente reacción sin purificación adicional. RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 8,15 (d de d, 1H); 7,42 (d de de de d, 1H); 7,23 - 7,12 (m, 3H); 6,97 (d, 2H); 6,80 (d, 1H), 2,37 (s, 3H).

30 Parte B:

Preparación de 2 - (4 - metilfenoxi)benzoato de metilo

Una solución 37,70 g de ácido 2 - (4 - metilfenoxi)benzoico y 12,0 ml de ácido sulfúrico concentrado 35 en 500 ml de metanol se llevó a reflujo durante 14 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se añadió a una mezcla de cloruro de metileno y agua. La fase orgánica se separó, se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se destiló en kugelohr (120 - 135°C/0,025 torr) para suministrar 35,08 g de 2 - (4 - metilfenoxi)benzoato de metilo, p.f. 31 - 34°C. RMN (200 MHz, 40 CDCl₃) δ 7,87 (d de d, 1H), 7,39 (t de d, 1H); 7,11 (m, 3H), 6,88 (m, 3H); 3,81 (s, 3H); 2,30 (s, 3H).

Parte C:

Preparación de 2 - (4 - bromometilfenoxi)benzoato de metilo

45

Una solución de 35,08 g de 2 - (4 - metilfenoxi)benzoato de metilo, 25,7 g de N - bromosuccinimida, 0,57 g de azo - bis - isobutironitrilo y 1200 ml de tetracloruro de carbono se puso a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la suspensión resultante se filtró y seguidamente se concentró a vacío para proporcionar 4,51 g de 2 - (4 - bromometilfenoxi)benzoato de metilo que se utilizó 50 en una reacción posterior sin purificación adicional; RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 7,92 (d, de d, 1H); 7,45 (t de d, 1H); 7,16 (m, 3H); 6,90 (m, 3H); 4,49 (s, 2H); 3,83 (s, 3H).

Parte D:

55 *Preparación de 2 - butil - 4 - cloro - 1 - [4 - (2 - carbometoxifenoxi)encil] - 5 - hidroximetilimidazol*

A una suspensión de 7,51 g de metóxido de sodio en 100 ml de dimetilformamida a 25°C se añadió una solución de 26,50 g de 2 - butil - 4(5) - cloro - 5(4) - hidroximetilimidazol en 100 ml de DMF. La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 0,25 horas; a esta mezcla se añadió gota a gota una solución de 45,1 60 g de 2 - (4 - bromometilfenoxi)benzoato de metilo en 100 ml de DMF. Finalmente, la mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 4 horas. Después de enfriar a 25°C, el disolvente se separó a vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo, y esta solución se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio

ES 2 063 734 T3

anhidro, se filtró y se concentró. Una cromatografía de columna sobre gel de sílice (elución: 10 - 25% de acetato de etilo/benceno) proporcionó 7,80 g de 2 - butil - 4 - cloro - 1 - [4 - (2 - carbometoxifenoxi)bencil] - 5 - hidroximetilimidazol. RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 7,92 (d, 1H); 7,48 (t, 1H); 7,21 (t, 1H); 6,93 (m, 5H), 5,21 (s, 2H), 4,48 (s, 2H); 3,79 (s, 3H), 2,56 (t, 2H); 1,65 (quint., 2H); 1,34 (sext., 2H); 0,88 (t, 3H).

5

Parte E:

Preparación de 2 - butil - 4 - cloro - 1 - [4 - (2 - carboxifenoxi)bencil] - 5 - hidroximetilimidazol

10 Una solución de 7,70 g de 1 - [4 - (2 - carbometoxifenoxi - bencil] - 2 - butil - 4 - cloro - 5 - hidroximetilimidazol en 250 ml de etanol y 125 ml de hidróxido de sodio acuoso al 10% se llevó a reflujo durante 5 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se filtró, y el disolvente se separó a vacío. El residuo se disolvió en agua, y la solución se acidificó a pH 3,5 utilizando ácido clorhídrico. El sólido precipitado se recuperó mediante filtración y se recristalizó en acetona para suministrar 6,52 g de 2 - butil - 4 - cloro -
15 1 - [4 - (2 - carboxifenoxi) bencil] - 5 - hidroximetilimidazol. p.f. 178 - 180°C. RMN (200 MHz, DMSO) δ 7,79 (d, 1H); 7,53 (t, 1H); 7,23 (t, 1H); 7,07 (d, 2H); 6,94 (d, 1H); 6,87 (d, 2H); 5,18 (s, 2H); 4,32 (s, 2H); 2,47 (t, 2H); 1,46 (quint., 2H); 1,23 (sext., 2H), 0,78 (t, 3H).

20 Los compuestos siguientes se prepararon o podrían haberse preparado mediante los procedimientos anteriores.

25

(Ver Tabla en la página siguiente).

30

35

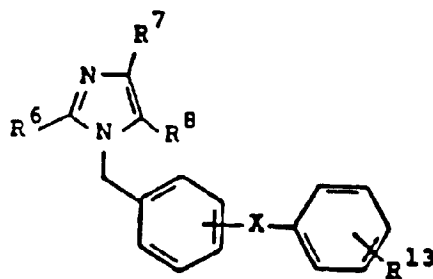
40

45

50

55

60



5

10

15

20

25

30

35

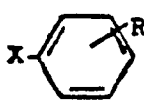
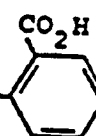
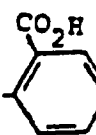
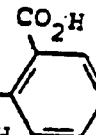
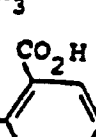
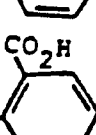
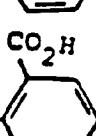
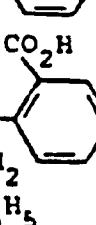
40

45

50

55

60

<u>Ej. nº</u>	<u>R⁶</u>	<u>R⁷</u>	<u>R⁸</u>	<u>X-</u>	<u>P.F.(°C)</u>
185	n-butilo	Cl	CH ₂ OH	4-S- 	166-167
186	n-butilo	Cl	CH ₂ OH	4-N- 	
187	n-butilo	Cl	CH ₂ OH	4-N- 	
188	n-propilo	H	CH ₂ OH	4-S- 	
189	n-propilo	Cl	CH ₂ OH	4-S- 	
190	CH ₂ OCH ₂ CH ₂ CH ₂	Cl	CH ₂ OH	4-S- 	
191	n-butilo	Cl	CH ₂ OH	4-N- 	

Ejemplo 192

Parte A:

5 *Preparación del 1 - (4 - benciloxibencil) - 2 - butil - 4 - cloro - 5 - hidroximetilimidazol*

A una suspensión de 1,43 g de metóxido de sodio en 20 ml de dimetilformamida a 25°C se añadió una solución de 5,00 g de 2 - butil - 4(5) - cloro - 5(4) - hidroximetilimidazol en 15 ml de dimetilformamida (DMF). La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 0,25 horas y seguidamente a esta mezcla se añadió
 10 gota a gota una solución de cloruro de 4 - benciloxibencilo en 15 ml de DMF. Finalmente, la mezcla de reacción se agitó a 40°C, el disolvente se separó a vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo, y esta solución se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. Una cromatografía de columna sobre gel de sílice (elución: 10 - 25% de acetato de etilo/benceno) proporcionó
 15 3,27 g de 1 - (4 - benciloxibencil) - 2 - butil - 4 - cloro - 5 - hidroximetilimidazol; p.f. 115 - 116°C; RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 7,39 (m, 5H), 6,94 (s, 4H); 5,15 (s, 2H); 5,04 (s, 2H); 4,47 (s ancho, 2H), 2,56 (t, 2H); 2,07 (s ancho, 1H); 1,63 (quint., 2H); 1,32 (sext., 2H); 0,87 (t, 3H).

Parte B:

20 *Preparación de 1 - (4 - hidroxibencil) - 2 - butil - 4 - cloro - 5 - hidroximetilimidazol*

Una mezcla de 0,50 g de 1 - (4 - benciloxibencil) - 2 - butil - 4 - cloro - 5 - hidroximetilimidazol, 0,50 g de 10% de paladio/carbono y 40 ml de tetrahidrofurano se agitó a temperatura ambiente bajo gas hidrógeno (1 atm.) durante 6 horas. La mezcla se filtró a través de Celite^R bajo atmósfera de nitrógeno,
 25 y la solución resultante se concentró a vacío. El producto en bruto se extrajo con cloroformo caliente. Después de enfriar, la mezcla de cloroformo se concentró a vacío, y el sólido resultante se lavó con hexano para proporcionar 0,16 g de 1 - (4 - hidroxibencil) - 2 - butil - 4 - cloro - 5 - hidroximetilimidazol; RMN (200 MHz, DMSO - d₆) δ 9,43 (s, 1H); 6,81 (A₂B₂, 4H); 5,21 (t, 1H); 5,10 (s, 2H); 4,33 (d, 2H); 2,47 (t, 2H); 1,44 (quint., 2H); 1,23 (sext., 2H); 0,79 (t, 3H).

30

Parte C:

Preparación de 1 - [4 - (2 - cianobenciloxi)bencil] - 2 - butil - 4 - cloro - 5 - hidroximetilimidazol

A una solución de 1,00 g de 1 - (4 - hidroxibencil) - 2 - butil - 4 - cloro - 5 - hidroximetilimidazol en 15 ml de DMF a 25°C se añadieron 0,185 g de metilato de sodio y la mezcla resultante se agitó a 25°C durante 0,25 horas. Seguidamente, a esta mezcla se añadió una solución de 0,80 g de α - bromo - ω - toluitrilo en 5 ml de DMF. La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 16 horas. El disolvente se separó a vacío, y el residuo se disolvió en acetato de etilo. Esta solución se lavó con agua y salmuera,
 40 se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a vacío. Una cromatografía de columna sobre gel de sílice (elución: 10 - 25% de acetato de etilo/benceno) proporcionó 0,76 g de 1 - [4 - (2 - cianobenciloxi) bencil] - 2 - butil - 4 - cloro - 5 - hidroximetilimidazol; RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 7,73 - 7,59 (m, 3H), 7,44 (m, 1H), 6,96 (s, 4H); 5,23 (s, 2H); 5,14 (s, 2H), 4,50 (d, 2H); 2,57 (t, 2H); 1,66 (quint., 2H); 1,33 (sext., 2H), 0,87 (t, 3H).

45

Parte D:

1 - [4 - (2 - cianobenciloxi)bencil] - 2 - butil - 4 - cloro - 5 - cianometilimidazol

A una solución de 0,76 g de 1 - [4 - (2 - cianobenciloxi) - bencil] - 2 - butil - 4 - cloro - 5 - hidroximetilimidazol en 20 ml de cloroformo a 25°C se añadieron gota a gota 0,95 ml de cloruro de tionilo y la mezcla se agitó a 25°C durante 2 horas. El disolvente se separó a vacío. El residuo se disolvió en 20 ml de tolueno, y seguidamente el tolueno se separó a vacío. Finalmente, el residuo se disolvió en 10 ml de dimetilsulfóxido, y la solución resultante se añadió a una solución de 0,71 g de cianuro de sodio en
 55 10 ml de dimetilsulfóxido. La mezcla se agitó a 25°C durante 1 hora y seguidamente se vertió en agua. Esta emulsión se extrajo con acetato de etilo, y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. Una cromatografía de columna sobre gel de sílice (elución: 0,25% de acetato de etilo/benceno) proporcionó 0,67 g de 1 - [4 - (2 - cianobenciloxi)bencil] - 2 - butil - 4 - cloro - 5 - cianometilimidazol; RMN (200 MHz, CDCl₃) δ
 60 7,79 - 7,60 (m, 3H), 7,47 (m, 1H); 7,00 (s, 4H); 5,24 (s, 2H); 5,14 (s, 2H), 3,46 (s, 2H), 2,66 (t, 2H); 1,71 (quint., 2H), 1,40 (sext., 2H), 0,92 (t, 3H).

Parte E:

Acido 1 - [4 - (2 - cianobenciloxi)bencil] - 2 - butil - 4 - clorimidazol - 5 - acético

5 Una solución de 0,65 g de 1 - [4 - (2 - cianobenciloxi)bencil] - 2 - butil - 4 - cloro - 5 - cianometilimidazol en 20 ml de etilenglicol y 10 ml de hidróxido de sodio acuoso al 10% se puso a reflujo durante 14 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se filtró, y el disolvente se separó a vacío. El residuo se disolvió en agua, y la solución se acidificó a pH 3,5 utilizando ácido clorhídrico. El sólido precipitado se recuperó mediante filtración y se recrystalizó en etanol acuoso para suministrar 0,21 g de ácido 1 - [4 - (2 - carboxibenciloxi)bencil] - 2 - butil - 4 - cloroimidazol - 5 - acético, p.f. 170 - 172°C; RMN (200 MHz, DMSO - d₆) δ 12,9 (s ancho, 2H); 7,94 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,46 (t, 1H), 6,99 (s, 4H); 5,45 (s, 2H), 5,11 (s, 2H), 3,49 (s, 2H); 2,52 (t, 2H); 1,48 (quint., 2H); 1,24 (sext., 2H); 0,82 (t, 3H).

Ejemplo 193

15 Parte A:

Preparación de 1 - (4 - hidroxibencil) - 2 - butil - 5 - hidroximetilimidazol

20 Una mezcla de 1,00 g de 10% de paladio/carbono y 1,00 g de 1 - (4 - benciloxibencil) - 2 - butil - 4 - cloro - 5 - hidroximetilimidazol en 20 ml de metanol se agitó a 25°C durante cinco minutos. Se hizo burbujear gas hidrógeno en la solución, y la mezcla se agitó bajo gas de hidrógeno (1 atm.) a 25°C durante 2 horas. La mezcla se filtró, y la solución resultante se concentró a vacío para suministrar 0,75 g de 1 - (4 - hidroxibencil) - 2 - butil - 5 - hidroximetilimidazol; RMN (200 MHz, DMSO - d₆) δ 9,75 (s ancho, 1H); 7,55 (s, 1H); 6,91 (A₂B₂, 4H); 5,80 (s ancho, 1H); 5,35 (s, 2H); 4,45 (s, 2H); 2,89 (t, 2H); 25 1,44 (quint., 2H); 1,21 (sext., 2H); 0,80 (t, 3H).

Parte B:

Preparación de 1 - [4 - (2 - carboxibenciloxi)bencil] - 2 - butil - 5 - hidroximetilimidazol

30 El compuesto de título se preparó a partir de 1 - (4 - hidroxibencil) - 3 - butil - 5 - hidroximetilimidazol utilizando los procedimientos de alquilación e hidrólisis descritos en el Ejemplo 192, Partes C y E, p.f. 115 - 116°C; RMN (200 MHz, DMSO - d₆) δ 7,92 (d, 1H); 7,59 (m, 2H); 7,43 (m, 1H); 6,95 (A₂B₂, 4H); 6,74 (s, 1H); 5,40 (s, 2H); 5,11 (s, 2H); 4,31 (s, 2H); 2,48 (t, 2H); 1,47 (quint., 2H); 1,23 (sext., 2H); 0,77 (t, 3H).

Ejemplo 194

Parte A:

40 *Preparación de 1 - [4 - (2 - cianobenciloxi)bencil] - 2 - butil - 4 - cloro - 5 - metoximetilimidazol*

A una solución de 0,29 g de 1 - [4 - (2 - cianobenciloxi) - bencil] - 2 - butil - 4 - cloro - 5 - hidroximetilimidazol en 8,0 ml de dimetil - sulfóxido a 25°C se añadieron 0,93 g de t - butóxido de potasio y seguidamente 0,060 ml de yoduro de metilo. La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 2,5 horas y seguidamente se vertió en agua. La emulsión acuosa se extrajo con acetato de etilo; las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. Una cromatografía de columna sobre gel de sílice (elución: 5 - 25% de acetato de etilo/benceno) suministró 0,17 g de 1 - [4 - (2 - cianobenciloxi)bencil] - 2 - butil - 4 - cloro - 5 - metoximetilimidazol RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 7,72 - 7,57 (m, 3H); 7,43 (m, 1H); 6,94 (s, 4H); 5,22 (s, 45 2H); 5,04 (s, 2H); 4,27 (s, 2H); 3,26 (s, 3H); 2,56 (t, 2H); 1,65 (quint., 2H); 1,33 (sext., 2H); 0,88 (t, 3H).

Parte B:

Preparación de 1 - [4 - (2 - carboxibenciloxi)bencil] - 2 - butil - 4 - cloro - 5 - metoximetilimidazol

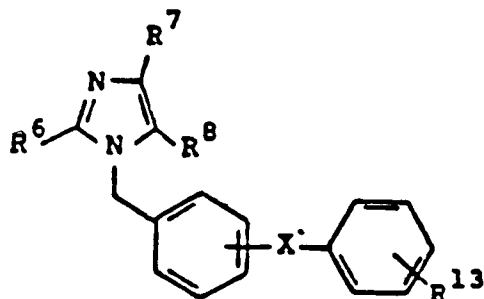
55 El compuesto del título se preparó a partir de 1 - [4 - (2 - cianobenciloxi)bencil] - 2 - butil - 4 - cloro - 5 - metoximetilimidazol por medio del procedimiento de hidrólisis descrito en el Ejemplo 192, Parte E; RMN (200 MHz, DMSO - d₆) δ 7,91 (d, 1H); 7,57 (m, 2H); 7,42 (m, 1H); 6,97 (A₂B₂, 4H); 5,41 (s, 2H); 5,09 (s, 2H); 4,27 (d, 2H); 3,17 (s, 3H); 2,49 (t, 2H); 1,44 (quint., 2H); 1,21 (sext., 2H); 0,79 (t, 3H).

60 Los compuestos mostrados en la Tabla 13 en los que X = - OCH₂ - se prepararon o se podrían haber preparado empleando los procedimientos anteriores de los Ejemplos 192 - 194 y los procedimientos

anteriormente descritos.

Tabla 13

15



5

10

15

20

25

30

35

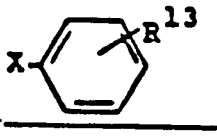
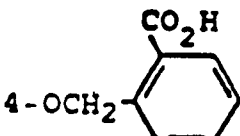
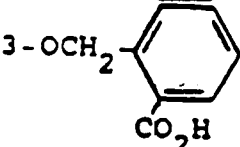
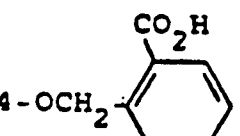
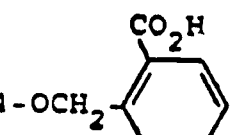
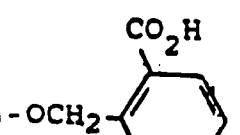
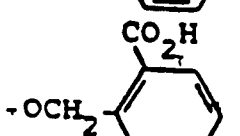
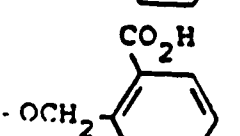
40

45

50

55

60

Ej. nº	R ⁶	R ⁷	R ⁸		P.F. (°C)
195	n-butilo	Cl	CH ₂ OH		(aceite) ^a
196	n-butilo	Cl	CH ₂ OH		
197	n-butilo	Cl	CH ₂ OCH ₂ CH ₃		
198	n-butilo	Cl	CH ₂ OCH ₂ C ₆ H ₅		
199	n-butilo	Cl	CH ₂ O ^O CCH ₃		(aceite) ^b
200	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ - F F	Cl	CH ₂ OH		
201	n-propilo	CF ₃	CH ₂ OH		

ES 2 063 734 T3

^a RMN (200 MHz, DMSO - d_6) δ 7,91 (d, 1H); 7,58 (d, 2H); 7,42 (m, 1H); 6,98 (A_2B_2 , 4H); 5,42 (s, 2H); 5,15 (s, 2H); 4,32 (s, 2H); 2,48 (t, 2H); 1,44 (quint., 2H); 1,23 (sext., 2H); 0,79 (t, 3H).

^b RMN (200 MHz, $CDCl_3$) δ 8,13 (d, 1H); 7,75 (d, 1H); 7,58 (t, 1H); 7,39 (t, 1H); 6,88 (A_2B_2 , 4H); 5,51 (s, 2H); 5,04 (s, 2H); 4,95 (s, 2H); 2,60 (t, 2H); 1,83 (s, 3H); 1,65 (quint., 2H); 1,32 (sext., 2H); 0,85 (t, 3H).

Ejemplo 202

Parte A:

2 - [4 - (bromometil)benzoil]benzoato de metilo

Se mezclaron 2 - toluilbenzoato de metilo (reg. CA # 6424 - 25 - 5: disponible mediante simple esterificación de ácido 2 - toluilbenzoico disponible en el comercio) (10,00 g, 39,3 mmoles, 1 eq.), N - bromosuccinimida (7,00 g, 39,3 mmoles, 1 eq.), peróxido de benzoilo (1,0 g) y 100 ml de tetracloruro de carbono y se llevaron a reflujo durante una noche (el peróxido se añadió en último lugar). La mezcla se filtró y se añadieron 250 ml de una solución acuosa de 100 g/l de solución de bisulfito de sodio. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El residuo sólido marrón se recristalizó en éter/hexano para proporcionar 6,47 g de producto; p.f. 88,2 - 91,5°C. RMN (200 MHz, $CDCl_3$) δ 8,07 (d, 1H, J = 7Hz); 7,82 - 7,07 (m, 7H); 4,50 (s, 2H); 3,67 (s, 3H). Anal. calc. para $C_{16}H_{13}O_3Br$: C, 57,68; H, 3,93; Br, 23,98. Encontrado: C, 57,84; H, 4,04; Br, 23,99. Peso molec. calc. para $C_{16}H_{13}O_3Br$: 332,0048. Encontrado: 332,0033.

Parte B:

Preparación de 2 - butil - 1 - [4 - (2 - carbometoxibenzoil) bencil] - 4 - cloro - 5 - hidroximetilimidazol

A una solución de 2 - butil - 4 - cloro - 5 - (hidroximetil)imidazol (11,12 g, 54 mmoles, 1 eq.) en 200 ml de metanol se añadió gota a gota una solución recientemente preparada de metóxido de sodio (1,36 g Na, 59 mmoles, 1,1 eq. en 50 ml de MeOH). Después de agitar durante 0,5 horas, el metanol se separó a vacío y el cristal resultante se disolvió en 200 ml de DMF. A esta mezcla se añadió una solución de 2 - [4 - (bromometil) benzoil]benzoato de metilo (18,00 g, 59 mmoles, 1,1 eq.) en DMF y la totalidad del contenido se agitó durante una noche bajo atmósfera de N_2 a temperatura ambiente. Seguidamente, el disolvente se separó a vacío y el residuo se disolvió en 500 ml de acetato de etilo y 500 ml de H_2O . Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con porciones de 500 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas se secaron y se concentraron y el producto en bruto se sometió a cromatografía rápida para separar los dos regioisómeros en hexano/acetato de etilo 60:40 sobre gel de sílice. El isómero que se movía más rápido se aisló para producir 14,72 g de un sólido vítreo. RMN (200 MHz, $CDCl_3$) δ 8,03 (d, 1H, J = 7Hz); 7,67 (m, 4H); 7,36 (d, 1H, J = 7Hz); 7,05 (d, 2H, J = 7Hz); 5,28 (s, 2H); 4,43 (s, 2H); 3,63 (s, 3H); 2,53 (t, 2H, J = 7Hz); 1,60 (t de t, 2H, J = 7,7Hz); 1,30 (t de q, 2H, J = 7,7Hz); 0,87 (t, 3H, J = 7Hz). Peso molec. calc. para $C_{25}H_{26}ClF_3N_4O_5S$: 586,1264. Encontrado: 586,1285.

Parte C:

2 - Butil - 1 - [4 - (2 - carboxibenzoil)bencil] - 4 - cloro - 5 - (hidroximetil)imidazol

Se mezclaron 2 - butil - 1 - [4 - (2 - carbometoxibenzoil)bencil] - 4 - cloro - 5 - hidroximetilimidazol (500 mg, 1,13 mmoles, 1 eq.), KOH 0,5 N en metanol (2,27 ml, 1,14 mmoles, 1 eq.) y 0,5 ml de H_2O y se agitó. Después de 6 horas, se añadió agua (50 ml) y el pH se rebajó a 3 - 5 con HCl conc. La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml) y las capas orgánicas se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron para proporcionar 200 mg de producto; p.f. 90,0 - 95,0°C. RMN (200 MHz, $CDCl_3$) δ 8,05 (d, 1H, J = 7Hz); 7,48 - 7,75 (m, 4H); 7,37 (d, 1H, J = 7Hz); 7,00 (d, 2H, J = 7Hz); 5,20 (s, 2H); 4,40 (s, 2H); 2,45 (t, 2H, J = 7Hz); 1,50 (t de t, 2H, J = 7Hz); 1,25 (t de q, 2H, J = 7Hz); 0,79 (t, 3H, J = 7Hz). Anal. calc. para $C_{23}H_{23}ClN_2O_4$. (CH_3OH): C, 62,81; H, 5,93. Encontrado: C, 62,95; H, 5,99. El espectro de masas muestra M - H_2O . Peso molec. calc. para $C_{23}H_{23}ClN_2O_4$. H_2O : 408,1235. Encontrado. 408,1228.

ES 2 063 734 T3

Ejemplo 203

Preparación de 2 - n - butil - 1 - [4 - (2 - carboxibenzoil)encil] - 4 - hidroximetil - 5 - cloroimidazol

5 Utilizando el procedimiento del Ejemplo 202, se preparó 2 - n - butil - 1 - [4 - (2 - carboxibenzoil)encil] - 4 - hidroximetil - 5 - cloroimidazol a partir de 2 - n - butil - 1 - [4 - (2 - carbometoxibenzoil)encil] - 4 - hidroximetil - 5 - cloroimidazol, p.f. 214,0 - 216,0°C. RMN (200 MHz, CDCl₃ + DMSO - d₆) δ 8,07 (d, 1H, J = 7,7Hz); 7,32 (d, 1H, J = 7Hz); 7,10 (d, 2H, J = 7Hz); 5,19 (s, 2H); 4,50 (s, 2H); 2,61 (t, 2H, J = 7Hz); 1,63 (t de t, 2H, J = 7,7Hz); 1,33 (t de q, 2H, J = 7,7Hz); 0,87 (t, 3H, J = 7Hz). La titulación del
10 producto con NaOH 1,000 N mostró la presencia de exactamente una funcionalidad ácida. Anal. calc. para C₂₃H₂₃ClN₂O₄: C, 64,71; H, 5,43; N, 6,56. Encontrado: C, 64,75; H, 5,30; N, 6,65.

Ejemplo 204

Parte A:

15 *Preparación de 2 - butil - 1 - [4 - (2 - carbometoxibenzoil)encil] - 4 - cloro - 5 - (clorometil)imidazol, sal de hidrocioruro*

20 Se disolvió 2 - butil - 1 - [4 - (2 - carbometoxibenzoil)encil] - 4 - cloro - 5 - hidroximetilimidazol (5,00 g, 11,3 mmoles, 1 eq.) en 50 ml de cloroformo y a esta solución se añadió gota a gota cloruro de tionilo (4,13 ml, 56,6 mmoles, 5 eq.) con agitación a temperatura ambiente. Después de 4 horas, el disolvente y el cloruro de tionilo en exceso se separaron mediante evaporación rotatoria. Se añadió tolueno (100 ml) al residuo y el disolvente se separó nuevamente mediante evaporación rotatoria. Se añadió otra vez
25 tolueno y, mientras se evaporaba la segunda vez, cristalizó el producto de la solución produciendo 2,91 g de un sólido blanco; p.f. 139,0 - 143,5°C. RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 8,07 (d, 1H, J = 7Hz); 7,80 (d, 2H, J = 10Hz); 7,68 (t, 1H, J = 7Hz); 7,58 (t, 1H, J = 7Hz); 7,35 (d, 1H, J = 7Hz); 7,13 (d, 2H, J = 10Hz); 5,43 (s, 2H); 4,42 (s, 2H); 3,67 (s, 3H); 2,96 (m, 2H); 1,75 (m, 2H); 1,39 (m, 2H); 0,88 (t, 2H, J = 7Hz). Peso molec. calc. para C₂₄H₂₄Cl₂N₂O₃: 458,1162. Encontrado: 458,1160.

30 Parte B:

2 - Butil - 1 - [4 - (2 - carbometoxibenzoil)encil] - 4 - cloro - 5 - ((1,2,4 - triazol - 1 - il)metil)imidazol

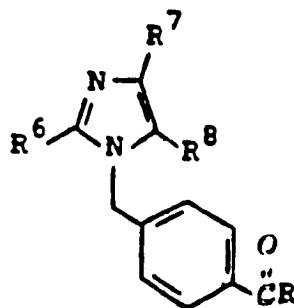
35 Se mezclaron sal de 2 - butil - 1 - [4 - (2 - carbometoxibenzoil)encil] - 4 - cloro - 5 - clorometilimidazol.HCl (1,00 g, 2,06 mmoles, 1,0 eq.), triazoluro de potasio (0,26 g, 2,39 mmoles, 1,1 eq.) y DMF (50 ml) y se calentaron a 90°C bajo atmósfera de N₂ durante una noche. La reacción se sometió a tratamiento separando el disolvente a vacío, recogiendo el residuo en agua (200 ml) y acetato de etilo (200 ml), separando las capas y extrayendo la parte acuosa con acetato de etilo (2 x 200 ml). Las capas orgánicas se secaron (MgSO₄) y se concentraron; el residuo se sometió a cromatografía rápida sobre gel
40 de sílice en acetato de etilo al 100% para proporcionar 780 mg de un sólido vítreo blanco. RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 8,05 (s, 1H); 8,05 (d, 1H, J = 7Hz); 7,83 (s, 1H); 7,74 (d, 2H, J = 10Hz); 7,66 (t, 1H, J = 7Hz); 7,58 (t, 1H, J = 7Hz); 7,33 (d, 1H, J = 7Hz); 6,98 (d, 2H, J = 7Hz); 5,37 (s, 2H); 5,15 (s, 2H); 3,69 (s, 3H); 2,56 (t, 2H, J = 7Hz); 1,73 (m, 2H); 1,36 (t de q, 2H, J = 7,7Hz); 0,87 (t, 3H, J = 7Hz). Peso molec. calc. para C₂₆H₂₆ClN₅O₃: 491,1722. Encontrado: 491,1816.

45 Los siguientes productos intermedios se prepararon mediante el procedimiento anterior, utilizando el nucleófilo apropiado, material de partida de imidazol y disolvente.

50

55


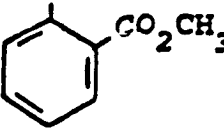
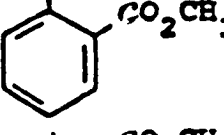
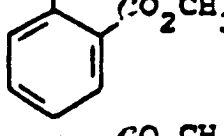
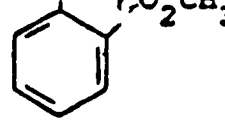
60



5

10

15

<u>R⁶</u>	<u>R⁷</u>	<u>R⁸</u>	<u>R</u>	<u>P.F.(°C)</u>
n-butilo	Cl	CH ₂ -N 		(aceite) ^a
n-butilo	Cl	CH ₂ N ₃		127.0-129.5
n-butilo	Cl	CH ₂ CN		(aceite) ^b
n-butilo	Cl	CH ₂ OCH ₃		(sólido) ^c

20

25

30

35

40

45

50

Parte C:

2 - Butil - 1 - [4 - (2 - carboxibenzoil)bencil] - 4 - cloro - 5 - ((1,2,4 - triazol - 1 - il)metil)imidazol

55

60

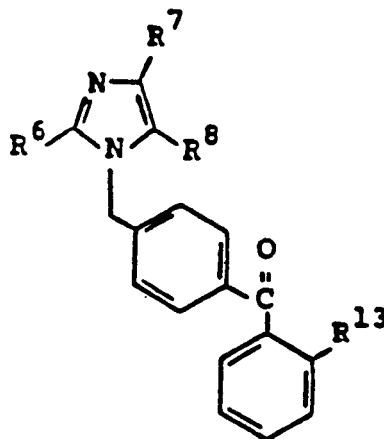
Se mezclaron 2 - butil - 1 - [4 - (2 - carbometoxibenzoil)bencil] - 4 - cloro - 5 - ((1,2,4 - triazol - 1 - il)metil)imidazol (780 mg, 1,59 mmoles, 1 eq.), KOH 0,5 N en MeOH (6,34 ml, 3,17 mmoles, 2 eq.) y metanol (20 ml) y se agitó a 20°C bajo atmósfera de N₂. Después de 2,5 horas, se añadió un equivalente más de KOH 0,5 N en MeOH. Después de siete horas, la solución se acidificó hasta un pH de 4 con HCl 1 N, y se añadieron 200 ml tanto de acetato de etilo como de agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml). Las capas orgánicas se secaron (MgSO₄) y se concentraron para proporcionar 640 mg de un sólido vítreo blanco; p.f. 180,0 - 188,0°C. RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 7,94 (d, 1H, J = 7Hz); 7,74 (s, 1H); 7,65 (s, 1H); 7,55 (d, 2H, J = 7Hz); 7,70 - 7,50 (m, 3H); 6,67 (d, 2H, J = 7Hz); 5,34 (s, 2H); 5,14 (s, 2H); 2,64 (t, 2H, J = 7Hz); 1,74 (t de t, 2H, J = 7,7Hz); 1,36 (t de q,

ES 2 063 734 T3

2H, J = 7,7Hz); 0,89 (t, 3H, J = 7Hz). Anal. calc. para C₂₅H₂₄ClN₅O₃.EtOAc: C, 61,53; H, 5,70; N, 12,37. Encontrado: C, 61,72; H, 5,19; N, 12,27.

Los Ejemplos 205 - 207 en la Tabla 14 se prepararon mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 203, Parte C, utilizando los materiales de partida de imidazol apropiados.

Tabla 14



Ej. n°	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ¹³	P.F. (°C)
205	n-butilo	Cl	CH ₂ -N	CO ₂ H	(aceite) ^a
206	n-butilo	Cl	CH ₂ N ₃	CO ₂ H	188.0-190.0
207	n-butilo	Cl	CH ₂ OCH ₃	CO ₂ H	210.0-211.5

^a RMN (200 MHz, intercambio de CDCl₃/D₂O) δ 9,67 (s, 1H); 7,98 (d, 1H, J = 7Hz); 7,63 (t, 1H, J = 7Hz); 7,55 (t, 2H, J = 7Hz); 7,41 (d, 2H, J = 10Hz); 7,41 (d, 1H, J = 7Hz); 7,09 (s, 1H); 7,08 (s, 1H); 6,70 (d, 2H, J = 10Hz); 5,65 (s, 2H); 5,58 (s, 2H); 2,59 (t, 2H, J = 7Hz); 1,71 (t de t, 2H, J = 7,7Hz); 1,36 (t de q, 2H, J = 7,7Hz); 0,87 (t, 3H, J = 7Hz).

Ejemplo 208

Parte A:

Preparación de 2 - butil - 1 - [4 - (2 - carbometoxi benzoil)encil] - 4 - cloro - 5 - [(1H - tetrazol - 5 - il)metil]imidazol

Se preparó el compuesto del título a partir de 2 - butil - 1 - [4 - (2 - carbometoxibenzoil)encil] - 4 - cloro - 5 - cianometil imidazol mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 26; RMN (200 MHz, DMSO - d₆) δ 8,00 (d, 1H, J = 7Hz); 7,78 (t, 1H, J = 7Hz); 7,70 (t, 1H, J = 7Hz); 7,50 (d, 2H, J = 8Hz); 7,46 (d, 1H, J = 7Hz); 7,05 (d, 2H, J = 8Hz); 5,35 (s, 2H); 4,20 (s, 2H); 3,57 (s, 3H); 2,52 (t, 2H, J = 7Hz); 1,52 (t de t, 2H, J = 7,7Hz); 1,27 (t de q, 2H, J = 7,7Hz); 0,70 (t, 3H, J = 7Hz). Anal. calc. para C₂₅H₂₅ClN₆O₃: C, 60,91; H, 5,11; N, 17,05. Encontrado: C, 60,84; H, 5,12; N, 16,71. Peso molec. calc. para C₂₅H₂₅ClN₆O₃: 492,1686. Encontrado: 492,1614.

ES 2 063 734 T3

Parte B:

Preparación de 2 - butil - 1 - [4 - (2 - carboxibenzoil) bencil] - 4 - cloro - 5 - [(1H - tetrazol - 5 - il)metil]imidazol

5 Se preparó el compuesto del título a partir de 2 - butil - 1 - [4 - (2 - carbometoxibenzoil) bencil] - 4 - cloro - 5 - [(1H - tetrazol - 5 - il)metil]imidazol mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 202, Parte C; p.f. 228,0 - 229,5°C. RMN (200 MHz, DMSO - d₆) δ 7,98 (d, 1H, J = 7Hz); 7,73 (t, 1H, J = 7Hz); 7,69 (t, 1H, J = 7Hz), 7,55 (d, 2H, J = 8Hz); 7,38 (d, 1H, J = 7Hz); 7,05 (d, 2H, J = 8Hz); 5,32 (s, 2H); 4,16 (s, 2H); 2,50 (t, 2H, J = 7Hz); 1,50 (t de t, 2H, J = 7,7Hz), 1,24 (t de q, 2H, J = 7,7Hz); 0,80 (t, 3H, J = 7Hz). Anal. calc. para C₂₄H₂₃ClN₆O₃: C, 60,19; H, 8,84; N, 17,55. Encontrado: C, 59,73; H, 4,61; N, 17,82.

Ejemplo 209

15 Parte A:

Preparación de 5 - aminometil - 2 - n - butil - 1 - [4 - (2 - carbometoxibenzoil) bencil] - 4 - cloroimidazol, sal de cromo

20 Se mezclaron 5 - azidometil - 2 - n - butil - 1 - [4 - (2 - carbometoxibenzoil) bencil] - 4 - cloroimidazol (4,24 g, 9,1 mmoles, 1 eq.), cloruro de cromo (II) (6,75 g, 54,7 mmoles, 6 eq.), acetona (40 ml) y agua (13 ml) y se agitó (añadiéndose el cloruro de cromo (II) en último lugar). Después de que cesó el desprendimiento de N₂, la mezcla de reacción se diluyó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (250 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 250 ml). Las capas orgánicas se secaron (MgSO₄) y se concentraron para proporcionar sólidos que, después de lavar con éter, proporcionaron 2.92 g de un sólido blanco (sal de cromo del producto; p.f. 178,5 - 181,0°C. RMN (200 MHz, CDCl₃/DMSO - d₆) δ 8,85 (s ancho, 1H); 8,05 (d, 1H, J = 7Hz); 7,57 - 7,25 (m, 4H); 7,36 (d, 1H, J = 7Hz); 7,06 (d ancha, 2H, J = 7Hz), 5,67 (s ancho, 2H); 3,85 (s ancho, 2H); 3,67 (s, 3H); 2,60 (t, 2H, J = 7Hz); 1,68 (m, 2H); 1,37 (t de q, 2H, J = 7,7Hz), 0,89 (t, 3H, J = 7Hz). Peso molec. calc. para C₂₄H₂₆ClN₃O₃: 439,1663. Encontrado: 439,1663.

30 Anal. calc. para Cr(C₂₄H₂₆ClN₃O₃)₂: C, 61,87; H, 5,62; N, 9,02. Encontrado: C, 61,46; H, 5,59; N, 8,54.

Parte B:

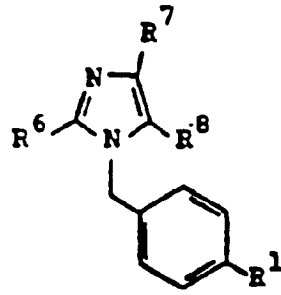
35 *Preparación de 2 - butil - 4 - cloro - 1 - [4 - (2 - carbometoxibenzoil) bencil] - 5 - (metoxicarbonilamino) metil) imidazol*

Se disolvió 5 - aminometil - 2 - butil - 1 - [4 - (2 - carbometoxibenzoil) bencil] - 4 - cloroimidazol (sal de cromo) (500 mg, 1,14 mmoles, 1 eq.) en una mezcla de NaOH 1,00 N (1,14 ml, 1,14 mmoles, 1 eq.) y H₂O (10 ml). Se puede añadir tetrahidrofurano para ayudar a la solvatación. La solución se enfrió a 0°C cuando se hizo gotear lentamente cloroformiato de metilo (0,176 ml, 2,28 mmoles, 2 eq.) en THF (5 ml), en cinco porciones iguales, alternando con cinco porciones de NaOH 1,00 N (total de 1,14 ml, 1,14 mmoles, 1 eq.). Cuando se completó la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió agua (100 ml) y el pH se ajustó a 5 con HCl 1 N. La parte acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml), las capas orgánicas se secaron (MgSO₄) y se retiraron para proporcionar un cristal blanco (560 mg). Una cromatografía rápida en acetato de etilo al 100% a isopropanol al 100% proporcionó 280 mg de producto en forma de un aceite. RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 8,10 (d, 1H, J = 7Hz); 7,75 (d, 2H, J = 7Hz); 7,75 - 7,56 (m, 2H); 7,39 (d, 1H, J = 7Hz); 7,02 (d, 2H, J = 7Hz); 5,32 (s, 2H); 4,83 (m, 1H); 4,28 (d, 2H, J = 7Hz), 3,70 (s, 3H); 3,57 (s, 3H); 2,58 (t, 2H, J = 7Hz); 1,72 (t de t, 2H, J = 7,7Hz); 1,37 (t de q, 2H, J = 7,7Hz); 0,92 (t, 3H, J = 7Hz). Peso molec. calc. para C₂₆H₂₈ClN₃O₅: 497,1717. Encontrado: 197,1699.

50 Los productos intermedios que siguen se prepararon o se podrían haber preparado mediante el procedimiento descrito en el ejemplo 209, parte B, a partir de correspondiente producto intermedio de 5 - (aminoalquil)imidazol y el cloroformiato o cloruro de sulfonilo apropiado.

55

60



5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60

<u>R¹</u>	<u>R⁶</u>	<u>R⁷</u>	<u>R⁸</u>	<u>P.F. (°C)</u>
	n-butilo	Cl		
	n-butilo	Cl		
	n-butilo	Cl		
	n-butilo	Cl		
	n-butilo	Cl		
	n-butilo	Cl		
	n-butilo	Cl		163.0-168.0

Parte C:

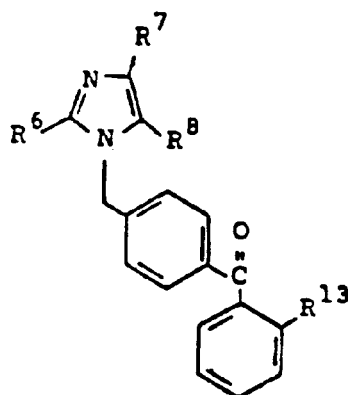
Preparación de 2 - butil - 4 - cloro - 1 - [4 - (2 - carboxibenzoil)bencil] - 5 - (metoxicarbonilaminometil)imidazol

5 utilizando el procedimiento del Ejemplo 202, Parte C (con o sin reflujo), se preparó 2 - butil - 1 - [4 - (2 - carboxibenzoil) bencil] - 4 - cloro - 5 - (metoxicarbonilaminometil)imidazol a partir de 2 - butil - 1 - [4 - (2 - carbometoxibenzoil)bencil] - 4 - cloro - 5 - (metoxicarbonilaminometil)imidazol; p.f. = sublima. RMN (200 MHz, DMSO - d₆) δ 13,17 (m ancho, 1H); 7,97 (d, 1H, J = 7Hz); 7,71 (t, 1H, J = 7Hz); 7,63 (t, 1H, J = 7Hz); 7,56 (d, 2H, J = 10Hz); 7,50 (m, 1H); 7,36 (d, 1H, J = 7Hz); 7,03 (d, 2H; J = 10Hz); 5,31 (s, 2H); 4,06 (d, 2H, J = 7Hz); 2,46 (t, 2H, J = 7Hz); 1,48 (t de t, 2H, J = 7,7Hz); 1,22 (t de q, 2H, J = 7,7Hz); 0,78 (t, 3H, J = 7Hz). Anal. calc. para C₂₅H₂₆ClN₃O₅: C, 62,05; H, 5,42; N, 8,68. Encontrado: C, 61,97; H, 5,58; N, 8,40. Peso molec. calc. para C₂₅H₂₆ClN₃O₅: C, 62,05; H, 5,42; N, 8,68. Encontrado: C, 61,97; H, 5,58; N, 8,40. Peso molec. calc. para C₂₅H₂₆ClN₃O₅: 483,1561.

15 Los Ejemplos 210 - 216 en la Tabla 15 se prepararon o se podrían haber preparado mediante el procedimiento descrito en el ejemplo 209, Parte C, utilizando el material de partida apropiado.

Tabla 15

20



25

30

35

40

45

50

55

60

<u>Ej. n°</u>	<u>R¹³</u>	<u>R⁶</u>	<u>R⁷</u>	<u>R⁸</u>	<u>P.F. (°C)</u>
210	CO ₂ H	n-butilo	Cl	$\text{CH}_2\text{NH}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{COCH}_2\text{CH}_3$	
211	CO ₂ H	n-butilo	Cl	$\text{CH}_2\text{NH}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
212	CO ₂ H	n-butilo	Cl	$\text{CH}_2\text{NH}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{OCH}\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	
213	CO ₂ H	n-butilo	Cl	$\text{CH}_2\text{NH}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
214	CO ₂ H	n-butilo	Cl	$\text{CH}_2\text{NH}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{COC}_6\text{H}_5$	
215	CO ₂ H	n-butilo	Cl	$\text{CH}_2\text{NH}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{SCH}_3$	(aceite) ^a
216	CO ₂ H	n-butilo	Cl	$\text{CH}_2\text{NH}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{COCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	

ES 2 063 734 T3

^a RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 7,97 (d, 1H, J = 7Hz); 7,71 - 7,50 (m, 4H); 7,45 (d, 1H, J = 7Hz); 6,95 (d, 2H, J = 8Hz); 5,23 (s, 2H); 4,15 (s, 2H); 2,57 (t, 2H, J = 7Hz); 1,67 (t de t, 2H, J = 7,7Hz); 1,36 (t de q, 2H, J = 7,7Hz); 0,87 (t, 3H, J = 7Hz).

5 Ejemplo 217

Parte A:

10 *Preparación de 2 - butil - 1 - [4 - (2 - carbometoxibenzoil)encil] - 4 - cloro - 5 - [(trifluorometilsulfonamido) metil]imidazol*

Se añadió lentamente anhídrido tríflico (0,21 ml, 1,25 mmoles, 1,1 eq.) a una solución en piridina (20 ml) de la sal de cromo de 5 - aminometil - 2 - butil - 1 - [4 - (2 - carbometoxibenzoil)encil] - 4 - cloroimidazol (0,50 g, 1,1 mmoles, 1,0 eq.) a 0°C. La solución se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 1,5 horas, se añadieron 1,5 equivalentes de anhídrido tríflico a 0°C. Después de 4 horas adicionales a temperatura ambiente, se añadió agua (200 ml) y el pH se ajustó a 5. La parte acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml) y las capas orgánicas se secaron (MgSO₄) y se concentraron para producir 150 ml de un aceite amarillo que se utilizó como es para la etapa de hidrólisis posterior. RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 8,33 (m ancho, 1H); 7,96 (d, 1H, J = 7Hz); 7,64 (d, 2H, J = 10Hz); 7,56 (t, 1H, J = 7Hz); 7,48 (t, 1H, J = 7Hz); 7,28 (d, 1H, J = 7Hz); 6,92 (d, 2H, J = 10Hz); 5,21 (s, 2H); 4,14 (s, 2H); 3,17 (s, 3H); 2,48 (t, 2H, J = 7Hz); 1,55 (t de t, 2H, J = 7,7Hz); 1,24 (m, 2H); 0,79 (t, 3H, J = 7Hz).

Parte B:

25 *Preparación de 2 - butil - 1 - [4 - (2 - carboxibenzoil)encil] - 4 - cloro - 5 - [(trifluorometilsulfonylamido) metil]imidazol*

Se mezclaron 2 - butil - 1 - [4 - (2 - carbometoxibenzoil)encil] - 4 - cloro - 5 - [(trifluorometilsulfonylamido)metil]imidazol (150 mg, 0,26 mmoles, 1 eq.), NaOH 1,000 N (0,55 ml, 0,55 mmoles, 2,1 eq.), metanol (20 ml) y agua (0,5 ml) y se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente bajo atmósfera de N₂. El disolvente se separó a vacío. Se añadió agua (50 ml) y el pH se ajustó a 4 con HCl 1 N. Precipitaron sólidos color castaño. Estos se recogieron y se secaron para producir 89 mg. RMN (200 MHz, DMSO - d₆) δ 7,98 (d, 1H, J = 7Hz); 7,70 (t, 1H, J = 7Hz); 7,68 (t, 1H, J = 7Hz); 7,63 (d, 2H, J = 10Hz); 7,37 (d, 1H, J = 7Hz); 7,10 (d, 2H, J = 10Hz); 5,34 (s, 2H); 4,20 (s, 2H); 2,50 (t, 2H, J = 7Hz); 1,49 (t, de t, 2H, J = 7,7Hz); 1,27 (t de q, 2H, J = 7,7Hz); 0,80 (t, 3H, J = 7Hz). Peso molec. calc. para C₂₄H₂₃ClF₃N₃O₅S: 557,0999. Encontrado: 557,0988.

Ejemplo 218

40 *Preparación de 2 - butil - 1 - [4 - (2 - carbometoxibenzoil)encil] - 5 - [(4 - carbometoxi - 1,2,3 - triazol - 1 - il)metil] - 4 - cloroimidazol y 2 - butil - 1 - [4 - (2 - carbometoxibenzoil)encil] - 5 - [(5 - carbometoxi - 1,2,3 - triazol - 1 - il)metil] - 4 - cloroimidazol*

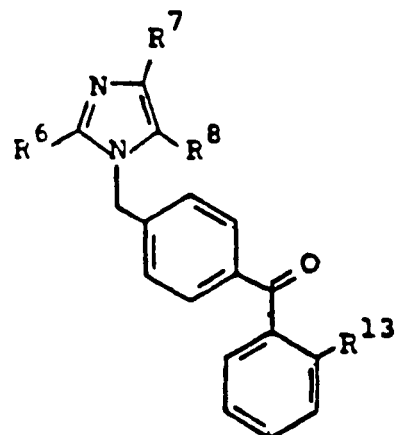
Se mezclaron 5 - azidometil - 2 - butil - 4 - cloro - 1 - [4 - (2 - carbometoxibenzoil)encil]imidazol (0,50 g, 1,07 mmoles, 1 eq.), propiolato de metilo (0,95 ml, 10,7 mmoles, 10 eq.) y tolueno (20 ml) y se llevó a reflujo bajo atmósfera de N₂ durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se sometió a cromatografía rápida sobre gel de sílice en hexano/acetato de etilo 75:25. Los dos regioisómeros se separaron para proporcionar 10 mg del isómero que eluía más rápido en forma de un cristal y 330 mg del más lento en forma de un sólido. El isómero más lento se pudo purificar adicionalmente lavando con acetato de etilo para proporcionar 190 mg de sólido cristalino blanco. Isómero de elución más rápida: RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 8,06 (d, 1H, J = 8Hz); 7,96 (s, 1H); 7,73 - 7,54 (m, 4H); 7,37 (d, 1H, J = 8Hz); 6,86 (d, 2H, J = 8Hz); 5,76 (s, 2H); 5,41 (s, 2H); 3,90 (s, 3H); 3,68 (s, 3H); 2,56 (t, 2H, J = 7Hz); 1,67 (t de t, 2H, J = 7,7Hz); 1,35 (t de q, 2H, J = 7,7Hz); 0,86 (t, 2H, J = 7Hz). Peso molec. calc. para C₂₈H₂₈N₅O₅Cl: 549,1778. Encontrado: 549,1860. Isómero de elución más lenta: p.f. 163,5 - 167,0°C; RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 8,06 (d, 1H, J = 8Hz); 8,00 (s, 1H); 7,72 (d, 2H, J = 8Hz); 7,72 - 7,55 (m, 2H); 7,41 (d, 1H, J = 7Hz); 6,96 (d, 2H, J = 8Hz); 5,40 (s, 2H); 5,23 (s, 2H); 3,95 (s, 3H); 3,69 (s, 3H); 2,58 (t, 2H, J = 7Hz); 1,70 (t de t, 2H, J = 7,7Hz); 1,38 (t de q, 2H, J = 7,7Hz); 0,89 (t, 3H, J = 7Hz). Peso molec. calc. para C₂₈H₂₈N₅O₅Cl: 549,1778. Encontrado: 549,1763.

Los productos intermedios mostrados a continuación se prepararon o se podrían haber preparado mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 218, Parte A, utilizando los materiales de partida apropiados.

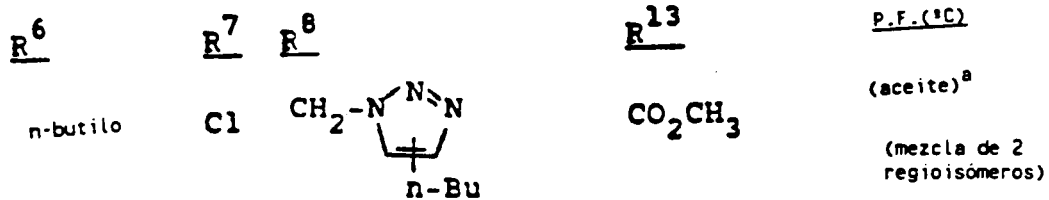
5

10

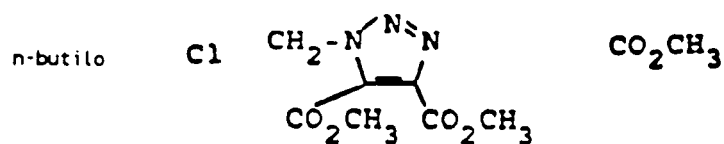
15



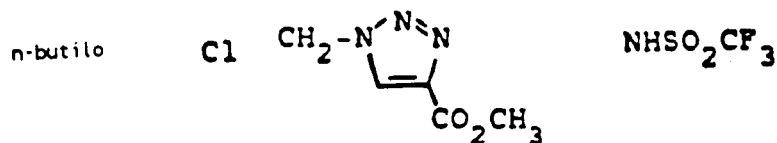
20



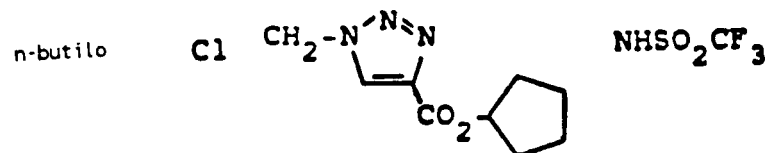
25



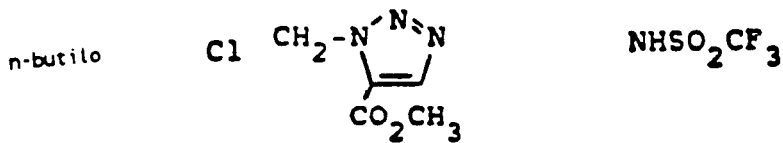
30



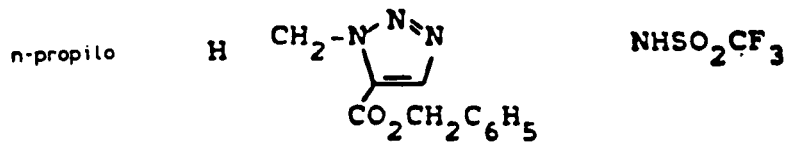
35



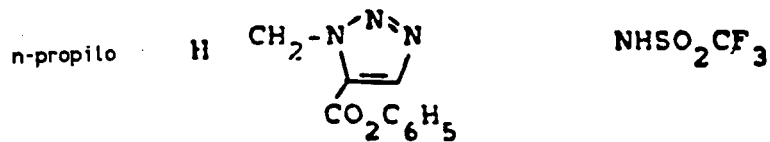
40



45



50



60

^a RMN (200 MHz, CDCl₃) muestra una mezcla de 2 regioisómeros: δ 8,08 (d, 1H, J = 8Hz); 7,80 -

ES 2 063 734 T3

7,55 (m, 4H); 7,44 - 7,34 (m, 1H); 7,28 (s, 1H); 7,00 - 6,88 (m, 2H); 5,40 (s, 0,5 x 2H); 5,32 (s, 0,5 x 4H); 5,29 (s, 0,5 x 2H); 3,71 (s, 0,5 x 3H); 3,69 (s, 0,5 x 3H); 2,75 - 2,48 (m, 4H); 1,80 - 1,21 (m, 8H); 1,00 - 0,81 (m, 6H).

5 Parte B:

Preparación de 2 - butil - 1 - [4 - (2 - carboxibenzoil) bencil] - 5 - [(4 - carboxi - 1,2,3 - triazol - 1 - il)metil] - 4 - cloroimidazol y 2 - butil - 1 - [4 - (2 - carboxibenzoil) bencil] - 5 - [(5 - carboxi - 1,2,3 - triazol - 1 - il)metil] - 4 - cloroimidazol

10 Se mezclaron el isómero de elución más lenta del Ejemplo 218, Parte A (190 mg, 0,35 mmoles, 1 eq.), KOH 0,5 N en metanol (2,76 ml, 1,39 mmoles, 4 eq.) y 5 ml de agua y se llevó a reflujo durante una noche bajo atmósfera de N₂. Se añadió agua (50 ml) y el pH se ajustó a 5. La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml), las fracciones orgánicas se secaron (MgSO₄) y se concentraron para
15 proporcionar un residuo que se trituró con éter produciendo 160 mg de un producto sólido. RMN (200 MHz, DMSO - d₆ + py - d₅) δ 8,20 (d, 1H, J = 8Hz); 7,86 - 7,63 (m, 4H); 7,57 (d, 1H, J = 8Hz); 7,43 (s, 1H); 7,04 (d, 2H, J = 10Hz); 6,84 (s, 2H); 6,63 (s, 2H); 2,62 (t, 2H, J = 7Hz); 1,65 (t de t, 2H, J = 7,7Hz); 1,30 (t de q, 2H, J = 7,7Hz); 0,81 (t, 3H, J = 7Hz). Peso molec. calc. para C₂₆H₂₄N₅O₅Cl - CO₂: 477,1567. Encontrado: 477,1593.

20 El isómero de elución más rápida en el Ejemplo 218, Parte A, se hidrolizó de una forma similar con la excepción de que, tras acidificación en el tratamiento, precipitó un producto sólido, p.f. 149,0 - 152,5°C. RMN (200 MHz, DMSO - d₆) δ 8,02 (s, 1H); 8,02 (d, 2H, J = 7Hz); 7,74 (t, 1H, J = 7Hz); 7,66 (t, 1H, J = 7Hz); 7,50 (d, 2H, J = 7Hz); 7,37 (d, 1H, J = 7Hz); 6,92 (d, 2H, J = 7Hz); 5,83 (s, 2H); 5,42 (s, 2H); 2,52 (t, 2H, J = 7Hz); 1,55 (t de t, 2H, J = 7Hz); 1,28 (t de q, 2H, J = 7,7Hz), 0,78 (t, 3H, J = 7Hz).
25 Peso molec. calc. para C₂₆H₂₄N₅O₅Cl - CO₂: 477,1567. Encontrado: 477,1479.

Los Ejemplos en la Tabla 16 se prepararon o se podrían haber preparado mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 218, Parte B.

30

(Ver Tabla en la página siguiente)

35

40

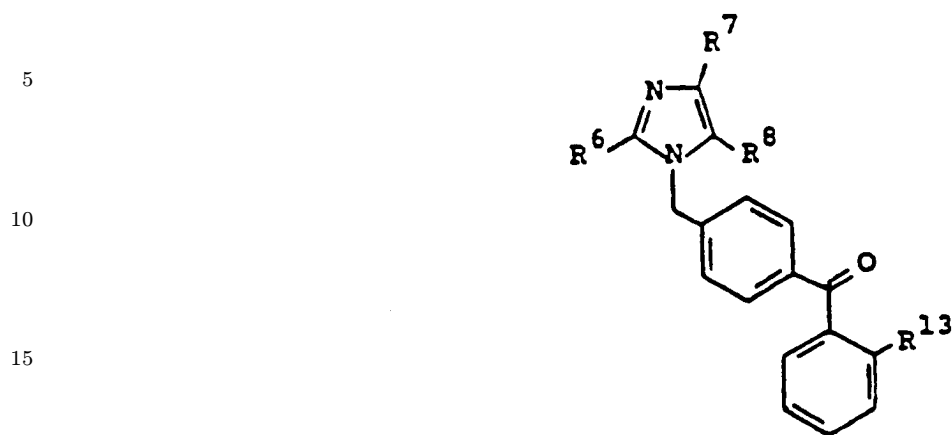
45

50

55

60

Tabla 16



20

Ej. nº	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ¹³	P.F. (°C)
219	n-butilo	Cl		CO ₂ H	(aceite) ^a (2 isómeros)
220	n-butilo	Cl		CO ₂ H	
221	n-butilo	Cl		NHSO ₂ CF ₃	
222	n-butilo	Cl		NHSO ₂ CF ₃	

25

30

35

40

^a RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 8,03 (m, 1H); 7,77 - 7,42 (m, 5H); 7,33 (s, 1H); 5,36 (s, 2H); 5,26 (s, 2H); 2,68 - 2,45 (m, 4H); 1,82 - 1,48 (m, 4H); 1,42 - 1,20 (m, 4H); 1,00 - 0,80 (m, 6H).

Ejemplo 223

Parte A:

Preparación de 1 - (4 - formilbencil) - 2 - butil - 4 - cloro - 5 - hidroximetilimidazol

A una solución de 5,05 g de 1 - (4 - cianobencil) - 2 - butil - 2 - cloro - 5 - hidroximetilimidazol en 350 ml de benceno a 25°C se añadieron gota a gota 22,8 ml de hidruro de diisobutil - aluminio (0,15 M en tolueno). La mezcla se calentó a 45°C y se agitó durante 16 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se vertió en ácido sulfúrico acuoso al 20% enfriado con hielo. Esta solución se dejó calentar a 25°C y seguidamente se agitó durante 2 horas. La solución se enfrió a 0°C, se neutralizó utilizando hidróxido de sodio acuoso y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. Una cromatografía de columna sobre gel de sílice (elución: 0,20% de acetato de etilo/benceno) proporcionó 3,60 g de 1 - (4 - formilbencil) - 2 - butil - 4 - cloro - 5 - hidroximetilimidazol; RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 9,96 (s, 1H); 7,47 (A₂M₂, 4H); 5,26 (s, 2H); 4,42 (s, 2H); 2,54 (t, 2H); 1,64 (quint., 2H); 1,32 (sext., 2H); 0,86 (t, 3H).

ES 2 063 734 T3

Parte B:

Preparación de 1 - [(2' - ciano - trans - estilben - 4 - il)metil] - 2 - butil - 4 - cloro - 5 - hidroximetilimidazol

5 A una solución de 0,98 g de α - bromo - o - tolunitrilo en 25 ml de dimetilformamida a 25°C se añadieron 1,40 g de trifetilfosfina. La mezcla se agitó a 80°C durante 3 horas, seguidamente se trató con 1,53 g de 1 - (4 - formilbencil) - 2 - butil - 4 - cloro - 5 - hidroximetilimidazol e inmediatamente después con 0,54 g de metóxido de sodio, y la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con benceno. Las fases
10 orgánicas se combinaron y se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. Una cromatografía de columna sobre gel de sílice (elución: 0 - 20% de acetato de etilo/benceno) proporcionó 0,45 g de 1 - [(2' - ciano - trans - estilben - 4 - il)metil] - 2 - butil - 4 - cloro - 5 - hidroximetilimidazol; RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 8,01 (d, 1H); 7,85 (d, 1H); 7,73 (t, 1H); 7,47 (t, 1H); 7,44 (AB, 2H, J = 16,3); 7,38 (A₂B₂, 4H); 5,28 (s, 2H); 5,24 (t, 1H); 4,34 (d, 2H); 2,49 (t, 2H); 1,47 (quint., 2H); 1,25 (sext., 2H); 0,79 (t, 3H).

Parte C:

1 - [(2' - Carboxi - trans - estilben - 4 - il)metil] - 2 - butil - 4 - cloro - 5 - hidroximetilimidazol

20 Una solución de 0,40 g de 1 - [(2' - ciano - trans - estilben - 4 - il)metil] - 2 - butil - 4 - cloro - 5 - hidroximetilimidazol en 20 ml de etilenglicol y 12 ml de hidróxido de sodio acuoso al 10% se llevó a reflujo durante 5,5 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se filtró, y el disolvente se separó a vacío. El residuo se disolvió en agua, y la solución se acidificó a pH 3,5 utilizando ácido clorhídrico y la emulsión resultante se extrajo con cloroformo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa
25 saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. Una cromatografía de columna sobre gel de sílice (elución: 5% de metanol/cloroformo) proporcionó 0,12 g de 1 - [(2' - carboxi - trans - estilben - 4 - il)metil] - 2 - butil - 4 - cloro - 5 - hidroximetilimidazol; RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 8,08 - 8,00 (m, 2H); 7,71 (d, 1H); 7,57 - 7,47 (m, 3H); 7,34 (t, 1H); 7,01 - 6,92 (m, 3H); 5,21 (s, 2H); 4,50 (s, 2H); 2,60 (t, 2H); 1,62 (quint., 2H); 1,31 (sext., 2H); 0,03 (t, 3H).

30 Ejemplo 224

Parte A:

35 *Preparación de éster de etilo y N - (4 - benciloxibencil) glicina*

A una suspensión de 11,0 g de hidrocloreuro de éster de etilo y glicina en 100 ml de dimetilformamida a 25°C se añadieron 22,0 ml de trietilamina. A la suspensión lechosa resultante se añadieron gota a gota 9,08 g de cloruro de 4 - benciloxibencil en 50 ml de DMF durante 0,5 horas. La mezcla se agitó durante
40 16 horas a 25°C. La mezcla de reacción se diluyó con dietil éter y seguidamente se filtró para separar el hidrocloreuro de trietilamina precipitado. La solución resultante se concentró a vacío, y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La solución se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. Una filtración Kugelrohr proporcionó 5,90 g de éster de etilo y N - (4 - benciloxibencil)glicina [p.e. 170 - 180°C (0,015 torr.)]; RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 7,43 - 7,27 (m, 5H); 7,06 (A₂B₂; 4H); 5,01 (s, 2H); 4,14 (cuart., 2H); 3,71 (s, 2H); 3,36 (s, 3H); 2,01 (s ancho, 1H); 1,24 (t, 45 3H).

Parte B:

Preparación de éster de etilo y N - (4 - benciloxibencil) - N - formilglicina

50 Una solución de 5,83 g de éster de etilo y N - (4 - benciloxibencil)glicina, 0,86 ml de ácido fórmico y 20 ml de xileno se llevaron a reflujo durante 2 horas utilizando un aparato Dean - Stark para separar el agua producida en la reacción. Después de enfriar, la mezcla de reacción se lavó con ácido fórmico acuoso al 20%, agua, solución saturada de bicarbonato de sodio, agua y salmuera. Finalmente, la mezcla
55 se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el filtrado se concentró para suministrar 6,23 g de éster de etilo y N - (4 - benciloxibencil) - N - formil - glicina, utilizando en la siguiente reacción sin purificación adicional.

60

Parte C:

Preparación de 1 - (4 - benciloxibencil) - 5 - carbometoxi - 2 - (3H) - imidazoltiona

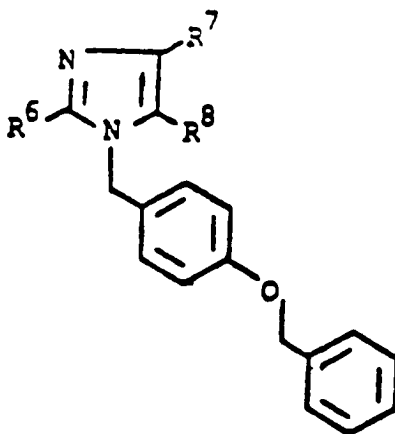
5 A una suspensión de 1,10 g de metóxido de sodio en 35 ml de tetrahidrofurano a 10°C se añadió, en una porción, una solución de 6,23 g de éster de etilo y N - (4 - benciloxibencil) - N - formil - glicina y 3,46 ml de formiato de metilo en 15 ml de THF. La mezcla se agitó a 10°C durante 1 hora y seguidamente a 25°C durante 16 horas. El disolvente se separó a vacío y el residuo se disolvió en 36 ml de metanol. A esta solución se añadieron 3,57 ml de ácido clorhídrico concentrado, y la mezcla se agitó a 40°C durante 0,5 horas. Se añadió una solución de 2,80 g de tiocianato de potasio en 6 ml de agua, y la mezcla resultante se agitó durante 16 horas a 40°C. Finalmente, se añadieron 40 ml de agua, y la mezcla se dejó enfriar a 25°C. El sólido precipitado se recuperó por filtración para proporcionar 3,60 g de 1 - (4 - benciloxibencil) - 5 - carbometoxi - 2(3H) - imidazoltiona; RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 11,25 (s ancha, 1H); 8,05 (s, 1H); 7,39 (m, 5H); 7,03 (A₂B₂, 4H); 5,06 (s, 2H); 4,56 (s, 2H); 3,81 (s, 3H).

15 Parte D:

Preparación de 1 - (4 - benciloxibencil) - 2 - propiltio - 5 - carboetoxiimidazol

20 A 60 ml de etanol a 25°C se añadieron por partes 0,30 g de sodio metálico. Después de que el sodio metálico hubo reaccionado, se añadieron 3,54 g de 1 - (4 - benciloxibencil) - 5 - carbometoxi - 2 - (3H) - imidazoltiona e inmediatamente después 2,24 ml de 1 - yodopropano, y la mezcla se agitó a 24°C durante 3 horas. En este momento, el disolvente se separó a vacío, y el residuo se disolvió en cloruro de metileno. Esta solución se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para suministrar 3,46 g de 1 - (4 - benciloxibencil) - 2 - propiltio - 5 - carboetoxiimidazol en bruto, utilizando en una reacción posterior sin purificación adicional; RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 7,77 (s, 1H); 7,45 - 7,32 (m, 5H); 7,03 (A₂B₂, 4H); 5,49 (s, 2H); 5,03 (s, 2H); 4,28 (cuart., 2H); 3,20 (t, 2H); 1,32 (t, 3H); 1,02 (t, 3H).

30 Los productos intermedios siguientes se prepararon o se podrían haber preparado empleando el procedimiento anterior.



50

$\underline{R^6}$	$\underline{R^7}$	$\underline{R^8}$
n - C ₆ H ₁₃ S -	H	CO ₂ CH ₂ CH ₃
n - C ₄ H ₉ S -	H	CO ₂ CH ₂ CH ₃

55 Parte E:

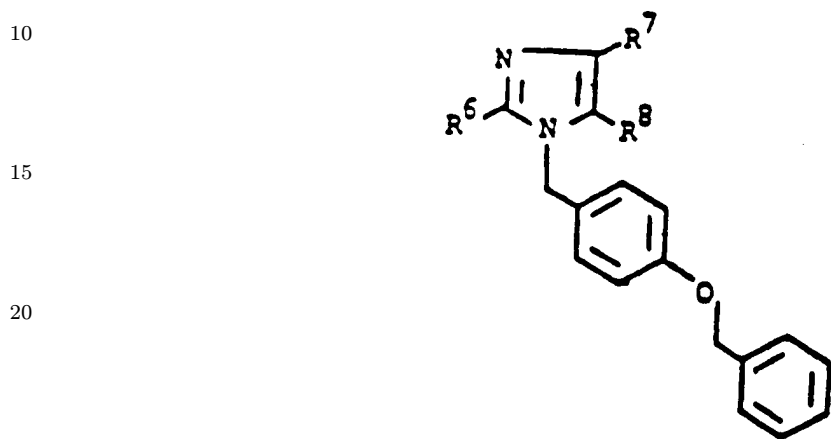
Preparación de 1 - (4 - benciloxibencil) - 2 - propiltio - 5 - hidroximetilimidazol

60 Una solución de 2,05 g de 1 - (4 - benciloxibencil) - 2 - propiltio - 5 - carboetoxiimidazol en 10 ml de tetrahidrofurano se añadió gota a gota a 10 ml de hidruro de litio - aluminio en THF a 0°C de forma que la temperatura de reacción permaneció por debajo de 5°C. Seguidamente, la solución resultante se agitó a 0°C durante 1 hora. En este momento, la mezcla de reacción se sofocó mediante adición secuencial gota a gota de 0,40 ml de agua, 0,40 ml de hidruro de sodio acuoso al 15% y 1,20 ml de agua. La suspensión

ES 2 063 734 T3

resultante se filtró empleando dietil éter, y el filtrado se concentró para suministrar 1,55 g de 1 - (4 - benciloxibencil) - 2 - propiltio - 5 - hidroximetilimidazol; RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 7,41 - 7,29 (m, 5H); 7,03 - 6,86 (m, 5H); 5,22 (s, 2H); 5,01 (s, 2H); 4,45 (s, 2H); 3,01 (t, 2H); 2,32 (s ancho, 1H); 1,66 (sext., 2H); 0,97 (t, 3H).

5 Los productos intermedios mostrados a continuación se prepararon o se podrían haber preparado empleando el procedimiento anterior.



30

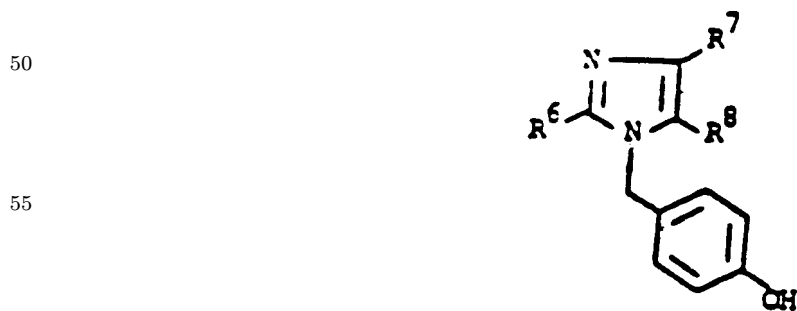
<u>R⁶</u>	<u>R⁷</u>	<u>R⁸</u>
n - C ₆ H ₁₃ S -	H	CH ₂ OH
n - C ₄ H ₉ S -	H	CH ₂ OH

Parte F:

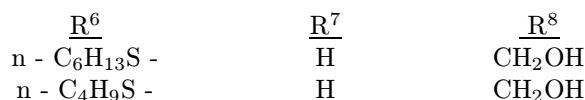
35 *Preparación de 1 - (4 - hidroxibencil) - 2 - propiltio - 5 - hidroximetilimidazol*

Una solución de 1,40 g de 1 - (4 - benciloxibencil) - 2 - propiltio - 5 - hidroximetilimidazol en 15 ml de ácido trifluoroacético se llevó a reflujo durante 0,25 horas. Después de enfriar, la reacción se vertió en agua que contenía un exceso de bicarbonato de sodio y la emulsión resultante se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. Una cromatografía de columna sobre gel de sílice (elución: 0 - 5% de metanol/cloroformo) proporcionó 0,28 g de 1 - (4 - hidroxibencil) - 2 - propiltio - 5 - hidroximetilimidazol; RMN (200 MHz, DMSO - d₆) δ 9,41 (s, 1H); 6,88 (s, 1H); 6,79 (A₂B₂, 4H); 5,14 (t, 1H); 5,07 (s, 2H); 4,33 (d, 2H); 2,89 (t, 2H); 1,54 (sext., 2H); 0,88 (t, 3H).

45 Estos productos intermedios se prepararon o se podrían haber preparado empleando el procedimiento anterior.



ES 2 063 734 T3

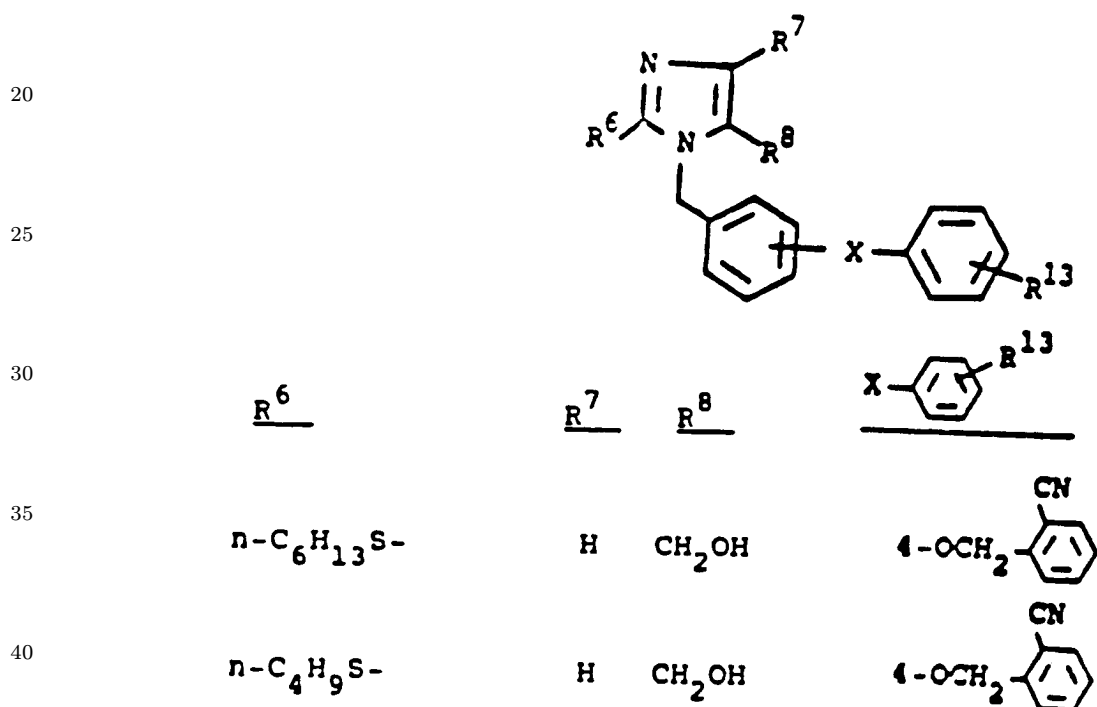


5 Etapa G:

Preparación de 1 - [4 - (2 - cianobenciloxi)bencil] - 2 - propiltio - 5 - hidroximetilimidazol

10 El compuesto del título se preparó a partir de 1 - (4 - hidroxibencil) - 2 - propiltio - 5 - hidroximetilimidazol utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 192, Parte C; RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 7,66 (m, 3H); 7,43 (m, 1H); 7,03 (s, 1H); 6,99 (A₂B₂, 4H); 5,23 (s, 2H); 5,22 (s, 2H); 4,47 (s, 2H); 3,04 (t, 2H); 1,69 (sext., 2H); 0,98 (t, 3H).

15 Los siguientes 2 - mercaptoimidazoles mostrados a continuación se prepararon mediante el procedimiento anteriormente ilustrado.



45 Etapa H:

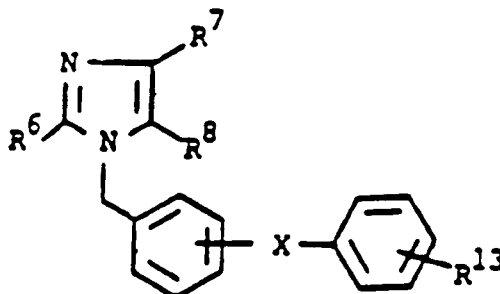
Preparación de 1 - [4 - (2 - carboxibenciloxi)bencil] - 2 - propiltio - 5 - hidroximetilimidazol

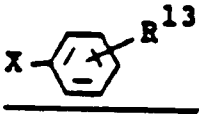
50 Una solución de 0,23 g de 1 - [4 - (2 - cianobenciloxi)bencil] - 2 - propiltio - 5 - hidroximetilimidazol en 17 ml de etilenglicol y 7 ml de hidróxido de sodio acuoso al 10% se llevó a reflujo durante 14 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se filtró, y el disolvente se separó a vacío. El residuo se disolvió en agua, y la solución se acidificó a pH 3,5 utilizando ácido clorhídrico. El sólido precipitado se recuperó mediante filtración y se recristalizó en etanol acuoso para suministrar 0,094 g de 1 - [4 - (2 - carboxibenciloxi)bencil] - 2 - propiltio - 5 - hidroximetilimidazol; RMN (200 MHz, DMSO - d₆) δ 13,12 (s ancho, 1H); 7,93 (d, 1H); 7,58 (m, 2H); 7,45 (m, 1H); 6,99 (A₂B₂, 4H); 6,98 (s, 1H); 5,42 (s, 2H); 5,25 (s ancho, 55 1H); 5,17 (s, 2H); 4,35 (s, 2H); 2,92 (t, 2H); 1,54 (sext., 2H); 0,89 (t, 3H).

Los siguientes 2 - mercaptoimidazoles de la Tabla 17 se prepararon o se podrían haber preparado mediante el procedimiento anteriormente ilustrado.

60

Tabla 17



<u>Ej.</u> <u>n.º</u>	<u>R⁶</u>	<u>R⁷</u>	<u>R⁸</u>	<u>X</u> - 
225	n-C ₆ H ₁₃ S-	H	CH ₂ OH	4-OCH
226	n-C ₄ H ₉ S-	H	CH ₂ OH	4-OC

Ejemplo 227

Parte A:

Preparación de 1 - (4 - nitrobenzil) - 2 - butil - 4 - cloroimidazol - 5 - aldehído

Una mezcla de 1 g de 1 - (4 - nitrobenzil) - 2 - butil - 4 - cloro - 5 - hidroximetil - imidazol y 5 g de MnO₂ activado en CH₂ Cl₂ se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celita y el filtrado se concentró para proporcionar un aceite espeso que se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (elución con hexano: acetato de etilo 1,5:1). El compuesto deseado se obtuvo en forma de un sólido incoloro, 0,76 g; p.f. 88 - 89°C; RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 9,74 (s, 1H); 5,64 (s, 2H); 2,63 (t, 3H, J = 7,4Hz); 1,68 (m, 2H); 1,34 (m, 2H); 0,89 (t, 3H; J = 7,3Hz).

Parte B:

Preparación de éster de etilo y ácido 3 - [1 - (4 - nitrobenzil) - 2 - butil - 4 - cloroimidazol - 5 - il]propenoico, isómeros E y Z

Una mezcla de 1,2 g de 1 - (4 - nitrobenzil) - 2 - butil - 4 - cloroimidazol - 5 - aldehído y 1,5 g de (carboximetileno)trifenilfosforano en 50 ml de benceno se llevó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (elución con hexano:EtOAc 3:1). El producto principal, el isómero E, se eluyó en primer lugar y se obtuvo en forma de un aceite espeso inicialmente que solidificó para proporcionar un sólido amorfo, 1,2 g. El producto menor, el isómero Z, se eluyó a continuación y se aisló en forma de un líquido espeso, 85 mg. Isómero E: RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 7,3 y 6,53 (d, 2H, J = 16Hz); 5,3 (s, 2H); 2,62 (t, 2H, J = 7,3Hz); 1,69 (m, 2H); 1,28 (m, 5H); 0,89 (t, 3H, J = 7,3Hz). Isómero Z: RMN (200 MHz, CDCl₃) (picos llave solamente) δ 6,45 y 6,02 (d, 2H, J = 11,8Hz); 5,17 (s, 2H).

Parte C:

Preparación de 3 - [1 - (4 - nitrobenzil) - 2 - butil - 4 - cloroimidazol - 5 - il]propen - 1 - ol, isómero E

5 Una solución de 0,5 g de ácido 3 - [1 - (4 - nitrobenzil) - 2 - butil - 4 - cloroimidazol - 5 - il]propenoico, éster de etilo, isómero E en 20 ml de THF se enfrió con un baño de hielo, y se añadieron lentamente 1,7 ml de hidruro de diisopropil - aluminio 1,5 M (en tolueno). El baño de refrigeración se separó y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se sofocó seguidamente con 3 ml de solución concentrada de NH₄Cl y la mezcla se agitó durante 30 minutos adicionales. Durante este período, se formó un material extensivo de tipo gel. La mezcla de reacción se diluyó adicionalmente con éter y se filtró a través de celita. El filtrado se concentró y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía rápida de columna sobre gel de sílice (elución con hexano:EtOAc 1:1). El compuesto deseado se obtuvo en forma de un líquido espeso; RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 6,5 - 6,15 (m, 2H), 5,21 (s, 2H), 4,25 (d, 2H, J = 4,5Hz); 2,35 (t, 3H, J = 7,4Hz); 1,68 (m, 2H); 1,34 (m, 2H); 0,86 (t, 3H, J = 7,4Hz).

Parte D:

Preparación de 3 - [1 - (4 - aminobenzil) - 2 - butil - 4 - cloroimidazol - 5 - il]propen - 1 - ol, isómero E

20 Una mezcla de 0,2 g de 3 - [1 - (4 - nitrobenzil) - 2 - butil - 4 - cloroimidazol - 5 - il]propen - 1 - ol, 0,15 g de hierro y 0,3 ml de ácido acético glacial en 10 ml de etanol absoluto se llevó a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y el residuo se disolvió en 20 ml de agua y la solución se hizo básica hasta pH 8 añadiendo K₂CO₃. La mezcla se extrajo seguidamente con acetato de etilo y la capa de acetato de etilo se lavó con agua. La capa orgánica se concentró para proporcionar un producto en bruto que se purificó mediante cromatografía rápida de columna sobre gel de sílice (elución con acetato de etilo). Se obtuvo un producto puro en forma de un sólido amorfo; RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 6,76 y 6,62 (d, 4H, J = 8,5Hz); 6,42 - 6,22 (m, 2H); 2,57 (t, 2H; J = 7,3Hz); 1,65 (m, 2H); 1,33 (m, 2H); 0,87 (t, 2H, J = 7,3Hz).

Parte E:

Preparación de 3 - [1 - (4 - (2 - carboxibenzamido) - benzil) - 2 - butil - 4 - cloroimidazol - 5 - il]propen - 1 - ol, isómero E

35 A una solución de 95 mg de 3 - [1 - (4 - aminobenzil) - 2 - butil - 4 - cloroimidazol - 5 - il]propen - 1 - ol en 2 ml de CHCl₃ se añadieron 45 mg de anhídrido ftálico y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Durante este período de tiempo, la solución inicialmente clara se hizo turbia y produjo un sólido. La mezcla de reacción se diluyó con 2 ml de éter, y el sólido se recogió mediante filtración y se lavó con éter. El producto deseado se obtuvo en forma de un sólido color castaño, 115 mg, p.f. 150 - 151°C; RMN (DMSO - d₆/CDCl₃) δ 9,94 (s, 1H); 7,71 y 6,93 (d, 4H, J = 8,3Hz); 6,36 (m, 2H); 5,1 (s, 2H); 4,18 (d, 2H; J = 3,9Hz); 2,6 (t, 3H, J = 7,4Hz); 1,68 (m, 2H); 1,34 (m, 2H); 0,89 (t, 3H, J = 7,4Hz).

Ejemplo 228

Parte A:

Preparación de éster de etilo y ácido 3 - [2 - butil - 4 - cloro - 1 - (4 - aminobenzil)imidazol - 5 - il]propenoico, isómero E

50 Una mezcla de 0,5 g de éster de etilo y ácido 3 - [2 - butil - 4 - cloro - 1 - (4 - nitrobenzil)imidazol - 5 - il]propenoico (isómero E) preparada a partir de la Parte B del Ejemplo 227, 1 g de hierro y 2 ml de ácido acético glacial en 30 ml de etanol absoluto se llevó a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y el residuo se disolvió en 50 ml de H₂O. La solución acuosa se ajustó a pH 8 mediante K₂CO₃ y se extrajo con acetato de etilo. El producto en bruto obtenido tras concentración del extracto de acetato de etilo se purificó mediante cromatografía rápida de columna sobre gel de sílice (elución con hexano:acetato de etilo 1:1). El compuesto deseado se obtuvo en forma de un aceite incoloro espeso, 0,35 g.

60

ES 2 063 734 T3

Parte B:

Preparación de éster de etilo y ácido 3 - [2 - butil - 4 - cloro - 1 - (4 - (2 - carboxibenzamido)encil)imidazol - 5 - il]propenoico, isómero E

5 Una mezcla de 361 mg del derivado de anilina obtenido a partir de la Parte A y 150 mg de anhídrido ftálico en 3 ml de cloroformo se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se trituró en etil éter. El sólido resultante se recogió y se secó para proporcionar un sólido incoloro, 450 mg, p.f. 180 - 181°C. RMN (CDCl₃, 5% DMSO - d₆) δ 0,91 (t, 3H, J = 7,1Hz); 1,1 - 1,4 (m, 5H); 1,60 (q, 2H, J = 7,3Hz); 2,71 (t, 2H, J = 8,4Hz); 4,17 (q, 2H, J = 7,3Hz); 5,23 (s, 2H); 6,46 + 7,38 (d cada uno, 2H, J = 16,1Hz); 6,0 - 8,0 (m, 8H); 10,2 (s, 1H).

Ejemplo 229

Parte A:

15 *Preparación de 1 - (2' - carbometoxibifenil - 4 - il)metil - 2 - butil - 4 - cloro - imidazol - 5 - carboxaldehído*

20 Una mezcla de 0,68 g del precursor de hidroximetilo preparado en el Ejemplo 85, Parte C, y 3,4 g de MnO₂ activado en 30 ml de CHCl₃ se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se filtró seguidamente a través de celita y el filtrado se concentró para proporcionar un residuo aceitoso espeso que se purificó mediante cromatografía rápida sobre gel de sílice (elución con hexano:acetato de etilo 2:1). El aldehído deseado se obtuvo en forma de un aceite incoloro espeso, 0,5 g; RMN (CDCl₃) δ 9,78 (s, 1H); 5,6 (s, 2H); 3,63 (s, 3H); 2,63 (t, 3H, J = 7,4Hz); 1,68 (m, 2H); 1,34 (m, 25 2H); 0,89 (t, 3H, J = 7,4Hz).

Parte B:

30 *4 - [1 - (2' - Carbometoxibifenil - 4 - il)metil - 2 - butil - 4 - cloroimidazol - 5 - il] - 3 - buten - 2 - ona, isómero E*

35 Una mezcla de 0,5 g de 1 - (2' - carbometoxibifenil - 4 - il)metil - 2 - butil - 4 - cloroimidazol - 5 - carboxaldehído y 0,04 g de 1 - trifenilfosforaniliden - 2 - propanona en 20 ml de benceno se llevó a reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar un residuo aceitoso que se purificó mediante cromatografía rápida sobre gel de sílice (elución con hexano:acetato de etilo 1:1). El compuesto deseado se obtuvo en forma de un líquido amarillento espeso, 0,46 g; RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 7,9 - 6,8 (m, 10H); 5,24 (s, 2H); 3,62 (s, 3H); 3,62 (s, 3H); 2,69 (t, 2H, j = 7,4Hz); 2,26 (s, 3H); 1,72 (m, 2H); 1,38 (m, 2H); 0,91 (t 3H, J = 7,4Hz).

Parte C:

40 *Preparación de 4 - [1 - (2' - carbometoxibifenil - 4 - il)metil - 2 - butil - 4 - cloroimidazol - 5 - il] - 3 - buten - 2 - ol, isómero E*

45 Una solución de 0,45 g del compuesto preparado en la Parte B en 5 ml de metanol se enfrió con hielo y se añadieron 0,2 g de NaBH₄ por porciones. Después de que se añadió todo el NaBH₄, la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y el residuo se trató con 3 ml de NH₄Cl saturado y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla se extrajo seguidamente con acetato de etilo y el extracto de acetato de etilo se concentró para proporcionar un líquido espeso, 0,45 g; RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 6,45 - 6,15 (m, 2H); 5,16 (s, 2H); 4,34 (m, 1H); 3,67 (s, 3H).

Ejemplo 230

Parte A:

55 *Preparación de 1 - (4 - nitroencil) - 2 - butil - 4 - cloro - 5 - (2 - feniletén - 1 - il)imidazol, isómero E*

60 Una solución de 0,4 g de cloruro deenciltrifenilfosfonio en 20 ml de THF seco se enfrió a - 30°C. A la solución anterior se añadieron gota a gota 0,65 ml de N - BuLi 1,6 M. A medida que se añadía el BuLi, la solución se volvió de color naranja oscuro. Después de agitar durante 10 minutos a - 30°C, se añadieron 0,32 g de 1 - (4 - nitroencil) - 2 - butil - 4 - cloroimidazol - 5 - aldehído y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de

ES 2 063 734 T3

reacción se sofocó con 2 ml de solución saturada de NH₄Cl y se diluyó con acetato de etilo, y la solución de acetato de etilo se lavó con agua y una solución de salmuera. Una evaporación proporcionó un residuo aceitoso espeso que se purificó mediante cromatografía rápida de columna sobre gel de sílice (elución con hexano:acetato de etilo 3:1) para proporcionar un aceite amarillo espeso, 0,39 g.

5 Parte B:

Preparación de 1 - [4 - (2 - carboxibenzamido)encil] - 2 - butil - 4 - cloro - 5 - (2 - feniletén - 1 - il)imidazol, isómero E

10 El compuesto se preparó a partir del compuesto de la Parte A mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 227, Partes D y E; p.f. 111 - 113°C (desc.).

Ejemplo 231

15 Parte A:

Preparación de acetato de 3 - [2 - butil - 4 - cloro - 1 - (4 - nitroencil)imidazol - 5 - il] - 3 - propén - 1 - ol, isómero E

20 Una mezcla de 1 g de 3 - [1 - (4 - nitroencil) - 2 - butil - 4 - cloroimidazol - 5 - il]propén - 1 - ol obtenida a partir de la Parte C del Ejemplo 227, 1 ml de anhídrido acético y 2 ml de piridina en 20 ml de CH₂Cl₂ se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con 100 ml de acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con H₂O. El producto en bruto obtenido tras concentración de la capa orgánica se purificó mediante cromatografía rápida sobre gel de sílice (elución con hexano:acetato
25 de etilo 1:1) para proporcionar el acetato deseado en forma de un aceite incoloro, 0,95 g.

Parte B:

30 *Preparación de acetato de 3 - [2 - butil - 4 - cloro - 1 - (4 - aminobencil)imidazol - 5 - il] - 3 - propén - 1 - ol, isómero E*

El compuesto nitro obtenido a partir de la Parte A se redujo al compuesto amino en las condiciones descritas en la Parte D del Ejemplo 227. El compuesto deseado se obtuvo en forma de un aceite espeso incoloro.

35 Parte C:

Preparación de acetato de 3 - [2 - butil - 4 - cloro - 1 - (4 - (2 - carboxibenzamido)encil)imidazol - 5 - il] - 3 - propén - 1 - ol, isómero E

40 El derivado de ácido ftalámico se obtuvo a partir del derivado de anilina obtenido a partir de la Parte B y anhídrido ftálico mediante el procedimiento descrito en la Parte E del Ejemplo 227. El compuesto deseado se obtuvo en forma de un sólido incoloro, p.f. 84 - 87°C. RMN (CDCl₃) δ 0,91 (t, 3H, J = 7,1Hz); 1,2 (m, 2H); 1,7 (m, 2H); 2,0 (s, 3H); 2,7 (t, 2H, J = 7,4Hz); 4,57 (d, 2H, J = 5,4Hz); 5,06 (s, 2H); 6,24 (m, 2H); 6,9 - 8,0 (m, 8H); 8,8 (s, 1H).

45 Ejemplo 232

Preparación de acetato de 3 - [1 - (4 - ((N - trifluorometanosulfonyl) antranilamido)encil) - 2 - butil - 4 - cloroimidazol - 5 - il] - 3 - propén - 1 - ol, isómero E

50 Una mezcla de 0,72 g de acetato de 3 - [2 - butil - 4 - cloro - 1 - (4 - aminobencil)imidazol - 5 - il] - 3 - propén - 1 - ol obtenido a partir del Ejemplo 231, Parte B y 0,6 ml de trietilamina en 20 ml de CH₂Cl₂ se enfrió con un baño de hielo. A esta solución se añadieron gota a gota 0,6 g de cloruro de o - (trifluorometanosulfonamido)benzoilo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante
55 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó seguidamente con 100 ml de acetato de etilo y la solución de acetato de etilo se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró hasta proporcionar un producto en bruto que se purificó mediante una cromatografía rápida de columna sobre gel de sílice (acetonitrilo al 3% en acetato de etilo) para proporcionar el compuesto deseado en forma de un sólido, 1,05 g, p.f. 156 - 158°C; RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 12,9 (s ancho, 1H); 8,12 - 6,91 (m); 6,3 (s); 5,09 (s); 4,61 (d, 2H, J = 4,5Hz); 2,04 (s, 3H).

60

ES 2 063 734 T3

Ejemplo 233

Preparación de 3 - [1 - (4 - ((N - trifluorometanosulfonil) - antranilamido)encil) - 2 - butil - 4 - cloroimidazol - 5 - il] - propen - 1 - ol, isómero E

5 Una mezcla de 0,9 g del compuesto del Ejemplo 232 y 3 ml de NaOH 1 N en 6 ml de metanol se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con 50 ml de agua y la solución acuosa se acidificó a pH 3 con HCl 1N para producir sólidos extensivos que se recogieron y se lavaron con agua. Los sólidos se secaron seguidamente a vacío para proporcionar 0,85 g del producto deseado, p.f. 129 - 131°C; RMN (200 MHz, 5% DMSO - d₆/CDCl₃) δ 11,15 (s ancha, 1H); 8,02 - 6,95 (m, 8H); 6,5 - 6,3 (m, 2H); 5,13 (s, 2H); 4,19 (d, 2H, J = 3,5Hz).

Ejemplo 234

Parte A:

15 *Preparación de éster de etilo y ácido 3 - [2 - butil - 4 - cloro - 1 - (4 - nitroencil)imidazol - 5 - il] - 2 - (carboetoxi) - propanoico*

20 Se generó la sal de sodio de malonato de etilo a partir de 2,5 g de NaH (dispersión al 50% en aceite) y 8 ml de malonato de dietilo en 100 ml de DMF seco con refrigeración por hielo. A la solución anterior se añadieron 5 g del compuesto de clorometilo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con 100 ml de agua. La capa acuosa se acidificó a pH 6 con HCl 1 N y el producto se extrajo con acetato de etilo. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de columna (elución con hexano:EtOAc 2:1) que proporcionó el producto en forma de un aceite amarillo espeso, 2,8 g.

Parte B:

30 *Preparación de éster de metilo y ácido 3 - [2 - butil - 4 - cloro - 1 - (4 - nitroencil)imidazol - 5 - il]propanoico*

35 Una mezcla de 0,5 g del compuesto de la Parte A en 20 ml de HCl 3 N se llevó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se neutralizó a pH 6 con solución 4 N de NaOH. Los sólidos gomosos resultantes se extrajeron en acetato de etilo y se concentraron para proporcionar un aceite amarillo espeso, 0,5 g. El derivado de ácido propiónico se disolvió en etil éter y se sometió a tratamiento con diazometano en etil éter para proporcionar un éster de metilo en bruto que se purificó mediante cromatografía de columna (hexano:acetato de etilo 1:1) que proporcionó el producto en forma de un sólido céreo, 0,34 g.

Parte C:

Preparación de éster de metilo y ácido 3 - [2 - butil - 4 - cloro - 1 - (4 - (2 - carboxibenzamido)encil)imidazol - 5 - il]propanoico

45 El compuesto nitro de la Parte B se redujo al correspondiente compuesto amino mediante procedimientos anteriormente descritos. Una mezcla de 17 mg del compuesto amino y 7,5 g de anhídrido ftálico en 1 ml de CHCl₃ se agitaron a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y el residuo se trituró con éter. Los sólidos resultantes se recogieron y se lavaron con éter. El producto puro se obtuvo en forma de un sólido incoloro, 20 mg, p.f. 150,5 - 151,5°C (desc.).

Ejemplo 235

Preparación de éster de metilo y ácido 3 - [2 - butil - 4 - cloro - 1 - (4 - ((N - trifluorometanosulfonil)antranilamido)encil)imidazol - 5 - il]propanoico

55 La reacción entre el compuesto amino del Ejemplo 234, Parte C, y cloruro de o - (trifluorometanosulfonamido)benzoilo utilizando las condiciones descritas en el Ejemplo 232 produjo el compuesto del título en forma de un sólido, p.f. 168 - 172°C.

60

ES 2 063 734 T3

Ejemplo 236

Parte A:

5 *Preparación de ácido 3 - [1 - (4 - nitrobenzil) - 2 - butil - 4 - cloroimidazol - 5 - il]propanoico, N,N - dimetilamida*

10 A una solución de 0,7 g de ácido propiónico de la parte B del Ejemplo 234 en 20 ml de cloruro de metileno se añadieron 0,5 ml de piridina, 0,16 g de sal de HCl de dimetilamina y 0,42 g de dicitclohexilcarbodiimida. La mezcla se agitó seguidamente a temperatura ambiente durante 16 horas. Al final de la reacción, la mezcla se filtró a través de celita y el filtrado se concentró para proporcionar un producto aceitoso espeso. El producto en bruto así obtenido se purificó mediante cromatografía rápida de columna (100% de elución) para proporcionar un producto puro en forma de un aceite incoloro espeso, 0,68 g; RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 2,89 (s, 3H), 2,93 (s, 3H); 5,43 (s, 2H).

15 Parte B:

Preparación de ácido 3 - [1 - (4 - aminobenzil) - 2 - butil - 4 - cloroimidazol - 5 - il]propanoico, N,N - dimetilamida

20 El compuesto nitro de la Parte A se redujo mediante el mismo procedimiento descrito en la Parte D del Ejemplo 227 para proporcionar el compuesto amino en forma de un sólido, p.f. 146 - 148°C.

Parte C:

25 *Preparación de ácido 3 - [2 - butil - 4 - cloro - 1 - (4 - ((N - trifluorometanosulfonil)antranilamido)benzil)imidazol - 5 - il]propanoico, amida de N,N - dimetilamina*

30 El compuesto amino de la Parte B se sometió a tratamiento con cloruro de o - (trifluorometanosulfonamido)benzoilo como se describió en el Ejemplo 232 para proporcionar el producto de trifluorometilsulfonamida, p.f. 106 - 108°C.

Parte D:

35 *Preparación de ácido 3 - [2 - butil - 4 - cloro - 1 - (4 - (2 - carboxibenzamido)benzil)imidazol - 5 - il]propanoico, amida de N,N - dimetilamina*

El compuesto amino de la Parte B se hizo reaccionar con anhídrido ftálico como se describió en la Parte E del Ejemplo 227 para proporcionar el derivado de ácido ftalámico, p.f. 130 - 142°C.

40 Ejemplo 237

Parte A:

45 *Preparación de éster de etilo y ácido 3 - [1 - (4 - nitrobenzil - 2 - butil - 4 - cloroimidazol - 5 - il) - 2 - carboetoxi - 2 - metil]propanoico*

50 Una solución de 2 g del derivado de malonato obtenido a partir de la Parte A del Ejemplo 234 en 10 ml de DMF seco se enfrió con hielo. A la solución se añadieron 0,22 g de NaH (dispersión al 50% en aceite) y la solución se agitó durante 5 minutos antes de añadir 0,3 ml de yoduro de metilo. La mezcla de reacción se agitó seguidamente a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con 400 ml de acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con H₂O y salmuera. El producto en bruto obtenido tras concentrar la capa orgánica se purificó mediante cromatografía rápida de columna sobre gel de sílice (elución con hexano:acetato de etilo 1:1) para proporcionar un compuesto puro en forma de un aceite incoloro espeso, 1,8 g.

55

60

ES 2 063 734 T3

Parte B:

Preparación de ácido 3 - [1 - (4 - nitrobencil) - 2 - butil - 4 - cloroimidazol - 5 - il] - 2 - metilpropanoico

5 El derivado de malonato de la Parte A se sometió al estado de hidrólisis - descarboxilación como se describió en la Parte B del Ejemplo 234. El compuesto deseado se obtuvo en forma de un líquido amarillento espeso.

Parte C:

10 *Preparación de éster de isopropilo y ácido 3 - [1 - (4 - nitrobencil) - 2 - butil - 4 - cloroimidazol - 5 - il] - 2 - metilpropanoico*

15 Una mezcla de 0,38 g del ácido de la Parte B, 1 ml de alcohol isopropílico y 0,22 g de dicitlohexilcarbodiimida en 10 ml de CH₂Cl₂ se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se recogió en acetato de etilo. El material insoluble se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar un producto en bruto que se purificó mediante cromatografía de columna (elución con hexano:acetato de etilo 2:1) para proporcionar el compuesto deseado en forma de un aceite incoloro espeso, 0,36 g.

20 Parte D:

Preparación de éster de isopropilo y ácido 3 - [1 - (4 - ((N - trifluorometanosulfonyl)antranilamido)bencil) - 2 - metilpropanoico

25 Se preparó el compuesto del título a partir del éster de la Parte C mediante los procedimientos descritos en las Partes B y C del Ejemplo 236; p.f. 132 - 135°C.

Ejemplos 238 y 239

30 Parte A:

Preparación de las formas d y l de ácido 3 - [1 - (4 - nitrobencil) - 2 - butil - 4 - cloroimidazol - 5 - il] - 2 - metil - propanoico, d - (+) - α - metilbencilamida

35 Una mezcla de 0,71 g del derivado de ácido propiónico de la Parte B del Ejemplo 237, 0,25 l de d - (+) - α - metilbencilamina y 0,4 g de dicitlohexilcarbodiimida en 50 ml de CH₂Cl₂ se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en 100 ml de acetato de etilo. El material insoluble se filtró a través de celita y el filtrado se concentró para proporcionar un producto en bruto que se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (elución con hexano:acetato de etilo 2:1). Los diastereoisómeros se separaron en forma de un aceite incoloro espeso, 40 0,37 g cada uno.

Parte B:

45 *Preparación de las formas d y l de ácido 3 - [1 - (4 - aminobencil) - 2 - butil - 4 - cloroimidazol - 5 - il] - 2 - metil - propanoico, d - (+) - α - metilbencilamida*

El compuesto nitro de la Parte A se redujo por el mismo procedimiento descrito en la Parte D del Ejemplo 227 para proporcionar el compuesto amino en forma de un aceite incoloro espeso.

50 Parte C:

Preparación de las formas d y l de ácido 3 - [1 - (4 - (2 - carboxibenzamido)bencil) - 2 - butil - 4 - cloroimidazol - 5 - il] - 2 - metilpropanoico, d - (+) - α - metilbencilamida

55 Cada diastereoisómero del compuesto amino de la Parte B se hizo reaccionar con anhídrido ftálico por separado como se describe en la Parte E del Ejemplo 227, para proporcionar los derivados de ácido ftalámico, p.f. 188 - 189,5°C y 201 - 202°C, respectivamente.

60

ES 2 063 734 T3

Ejemplo 240

Preparación de ácido 1 - [(2' - carboxibifenil - 4 - il)metil] - 2 - butil - 4 - cloroimidazol - 5 - carboxílico

5 A una solución de 1,03 g de 1 - [(2' - carbometoxibifenil - 4 - il)metil] - 2 - butil - 4 - cloro - 5
- hidroximetilimidazol en 10 ml de ácido acético anhidro a 25°C se añadió una solución de 0,62 g de
trióxido de cromo en 10 ml de agua. La mezcla se agitó a 25°C durante 15 minutos y seguidamente se
vertió en agua. Los sólidos precipitados se recuperaron por filtración y seguidamente se disolvieron en 50
10 ml de solución acuosa 1,0 N de hidróxido de sodio. La solución alcalina se dejó en reposo a 25°C durante
una noche y seguidamente se acidificó a pH 3 con ácido clorhídrico acuoso al 10%. El sólido precipitado
se recuperó por filtración y se recristalizó en acetato de etilo para proporcionar 0,10 g de ácido 1 - [(2'
- carboxibifenil - 4 - il)metil] - 2 - butil - 4 - cloroimidazol - 5 - carboxílico (p.f. 186 - 187°C (desc.)).
RMN (DMSO - d₆) δ 12,97 (s ancha, 2H); 7,68 (d, 1H); 7,53 (t, 1H); 7,41 (t, 1H); 7,34 (d, 1H); 7,28 (d,
2H); 7,02 (d, 2H); 5,61 (s, 2H); 2,60 (t, 2H); 1,53 (quint., 2H); 1,27 (sext., 2H); 0,81 (t, 3H).

15 Los ejemplos 241 - 264 se prepararon utilizando procedimientos ilustrados en los Ejemplos 227 - 240.

20

25

(Ver Tabla en la página siguiente)

30

35

40

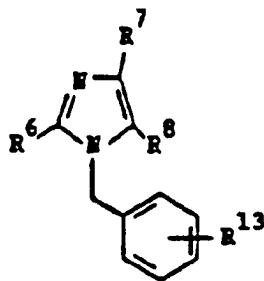
45

50

55

60

Tabla 18



5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

<u>Ej. nº</u>	<u>R⁶</u>	<u>R⁷</u>	<u>R⁸</u>	<u>R¹³</u>	<u>P.F. (°C)</u>
241	n-butilo	Cl			115-120
242	n-butilo	Cl			171.5-172.5
243	n-butilo	Cl			160-162
244	n-butilo	Cl	$(\text{CH}_2)_2\text{COCH}_3$		164-162
245	n-propilo	Cl	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$		
246	n-butilo	Cl	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		123-125
247	n-butilo	Cl	$(\text{CH}_2)_3\text{OAc}$		124-127

Tabla 18 (continuación)

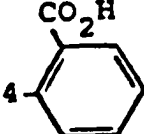
Ej. n°	<u>R⁶</u>	<u>R⁷</u>	<u>R⁸</u>	<u>R¹³</u>	P.F.(°C)
248	n-butilo	Cl	$(CH_2)_3OAc$		64-67
249	n-butilo	Cl			142-144
250	n-butilo	Cl			63-64.5
251	n-butilo	Cl			
252	n-butilo	Cl	CO_2H		
253	n-pentilo	H	CO_2H		
254	n-propilo	H			
255	n-propilo	Cl			
256	n-propilo	Cl			

ES 2 063 734 T3

Tabla 18 (continuación)

Ej. nº	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ¹³	P.F. (°C)
257	n-butilo	Cl			
258	n-butilo	Cl			
259	n-butilo	Cl	$(\text{CH}_2)_2\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CNHC}_6\text{H}_5$		
260	n-butilo	Cl			
261	n-butilo	Cl			
262	n-butilo	Cl			
263	n-butilo	Cl			
264	n-butilo	Cl	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$		75-76.5

Tabla 18 (continuación)

Ej. n ^o	<u>R⁶</u>	<u>R⁷</u>	<u>R⁸</u>	<u>R¹³</u>	<u>P.F. (°C)</u>
265	n-butilo	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ H		83-85

Ejemplo 266

Parte A:

Preparación de 2 - (But - 1 - en - 1 - il) - 5 - t - butildimetilsililoximetil - 1 - [(2' - carbometoxibifenil - 4 - il)metil] - 4 - cloroimidazol

Se mezclaron 2 - (but - 1 - en - 1 - il) - 1 - [(2' - carbometoxibifenil) - 4 - il)metil] - 4 - cloro - 5 - (hidroximetil)imidazol (1,4 g), cloruro de t - butildimetilsililo (0,55 g) e imidazol (0,5 g) y se agitó en DMF (5 ml) durante 18 horas a temperatura ambiente. Una dilución con acetato de etilo y lavando la fase orgánica con agua y secando seguidamente (MgSO₄), con evaporación del disolvente a vacío y realizando una cromatografía rápida en hexano/acetato de etilo produjo 1,5 g de un aceite claro. RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 7,83 (d, 1H); 7,52 (t, 1H); 7,40 (t, 1H); 7,33 - 7,24 (m, 3H); 7,08 (d, 2H); 6,83 (d de t, 1H); 6,13 (d, 1H); 5,30 (s, 2H); 4,457 (s, 2H); 3,64 (s, 3H); 2,21 (quint., 2H); 1,04 (t, 3H); 0,86 (s, 9H); 0,05 (s, 6H).

Parte B:

Preparación de 5 - t - butildimetilsililoximetil - 1 - [(2' - carbometoxibifenil - 4 - il)metil] - 4 - cloroimidazol - 2 - carboxaldehído

Se hizo reaccionar 2 - (but - 1 - en - 1 - il) - 5 - (t - butildimetilsililoximetil) - 1 - [(2 - carbometoxibifenil - 4 - il)metil] - 4 - cloroimidazol (262 mg) con tetróxido de osmio y peryodato de sodio mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 178, Parte B durante 1,5 horas a temperatura ambiente. Al ser sometido a tratamiento y cromatografía rápida en hexano/acetato de etilo 3:1 se produjeron 200 mg de un sólido amorfo. RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 9,74 (s, 1H); 7,84 (d, 1H); 7,54 (t, 1H); 7,43 (t, 1H); 7,34 - 7,25 (m, 3H); 7,16 (d, 2H); 5,83 (s, 2H); 4,65 (s, 2H); 3,64 (s, 3H); 0,90 (s, 9H); 0,09 (s, 6H).

Parte C:

Preparación de 5 - t - butildimetilsililoximetil - 1 - [(2' - carbometoxibifenil - 4 - il)metil] - 4 - cloro - 2 - cis - pent - 1 - en - 1 - il) - imidazol

Se añadió de una vez 5 - t - butildimetilsililoximetil - 1 - [(2' - carbometoxibifenil - 4 - il)metil] - 4 - cloroimidazol - 2 - carboxaldehído (200 mg) a una solución de bromuro de n - butiltrifenilfosfonio (0,26 g) y t - butóxido de potasio (70 mg) en THF a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, momento en el que fue sofocada con solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, las capas orgánicas se extrajeron con agua, se secaron (MgSO₄) y el disolvente se separó a vacío. El residuo se sometió a cromatografía rápida en hexano/acetato de etilo (5:1) para producir 100 mg de un aceite. RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 7,85 (d, 1H); 7,54 (t, 1H); 7,42 (t, 1H); 7,35 - 7,24 (m, 3H); 7,07 (d, 2H); 6,07 (d, 1H); 5,87 (d de t, 1H); 5,28 (s, 2H); 4,59 (s, 2H); 3,64 (s, 3H); 2,69 (cuart., 2H); 1,46 (sext., 2H); 0,91 (t, 3H); 0,86 (s, 9H); 0,05 (s, 6H).

Parte D:

Preparación de 1 - [(2' - carbometoxibifenil - 4 - il)metil] - 4 - cloro - 5 - hidroximetil - 2 - (cis - pent - 1 - en - 1 - il) - imidazol

Se desililó 5 - t - butildimetilsililoximetil - 1 - [(2' - carbometoxibifenil - 4 - il)metil] - 4 - cloro - 2 - (cis - pent - 1 - en - 1 - il)imidazol (100 mg) con fluoruro mediante procedimientos bien conocidos por un experto en la técnica. Una cromatografía rápida en hexano/acetato de etilo 1:1 produjo 65 mg de un aceite incoloro viscoso. RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 7,85 (d, 1H); 7,55 (t, 1H); 7,42 (t, 1H); 7,28 (m, 3H); 7,05 (d, 2H); 6,11 (d, 1H); 5,92 (d en t, 1H); 5,30 (s, 2H); 4,57 (d, 2H); 3,64 (s, 3H); 2,69 (cuart., 2H);

ES 2 063 734 T3

1,62 (t, 1H); 1,47 (sext., 2H); 0,92 (t, 1H).

Parte E:

5 *Preparación de 1 - [(2 - carboxibifenil - 4 - il)metil] - 4 - cloro - 5 - hidroximetil - 2 - (cis - pent - 1 - en - 1 - il)imidazol*

10 Se hidroxiló 1 - [2' - carbometoxibifenil - 4 - il)metil] - 4 - cloro - 5 - hidroximetil - 2 - (cis - pent - 1 - en - 1 - il)imidazol (65 mg) mediante un procedimiento similar al encontrado en el ejemplo 85, Parte E. Al ser sometido a tratamiento se produjeron 45 mg de sólidos incoloros; p.f. 148 - 150°C. RMN (200 MHz, DMSO - d₆) δ 7,77 (d, 1H); 7,50 (t, 1H); 7,38 (t, 1H); 7,33 (m, 3H); 7,08 (d, 2H); 6,10 (d, 1H); 5,84 (d de t, 1H), 5,32 (s, 2H); 4,47 (s, 2H); 2,65 (cuart., 2H); 1,45 (sext., 2H); 0,92 (t, 3H).

15 La Tabla 19 ilustra adicionalmente compuestos que se prepararon o se podrían haber preparado mediante los procedimientos descritos en la memoria descriptiva.

20

(Ver Tabla en la página siguiente)

25

30

35

40

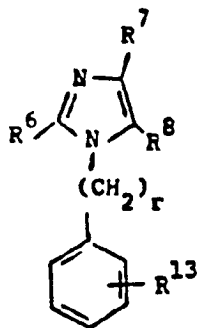
45

50

55

60

Tabla 19



5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

<u>Ej.</u> <u>n°</u>	<u>r</u>	<u>R⁶</u>	<u>R⁷</u>	<u>R⁸</u>	<u>R¹³</u>	<u>P.F. (°C)</u>
267	1	n-butilo	Cl	CH ₂ OH		
268	1	n-propilo	H	CH ₂ OH		
269	1	n-butilo	Cl	CH ₂ CO ₂ CH ₃		
270	1	n-pentilo	Cl	CH ₂ OH		
271	1	n-butilo	Cl	CH ₂ NHC(=O)C ₃ H ₇		
272	2	n-butilo	Cl	CH ₂ OH		
273	1	n-propilo	H	CH ₂ OH		

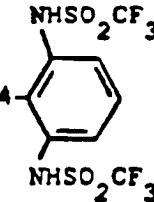
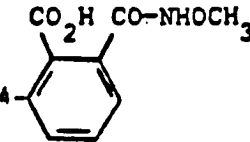
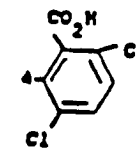
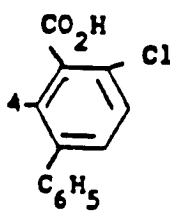
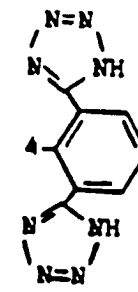
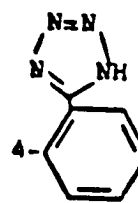
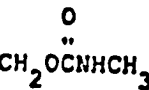
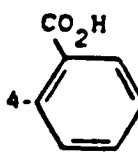
ES 2 063 734 T3

Tabla 19 (continuación)

Ej. n°	Γ	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ¹³	P.F.
274	1	n-butilo	CF ₃	CH ₂ OH		
275	1	n-butilo	Cl	CH ₂ OH		
276	1	n-butilo	H	CH ₂ OH		
276	1	n-hexilo	Cl	CH ₂ NHCO ₂ CH ₃		
278	1	n-butilo	Cl	CH ₂ OH		
279	1	n-butilo	Cl	CH ₂ OH		
280	0	n-butilo	Cl	CH ₂ OH		
281	1	n-propilo	Cl	CH ₂ OH		

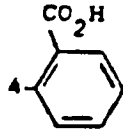
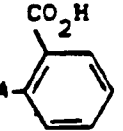
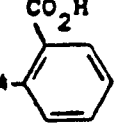
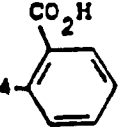
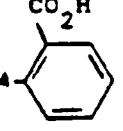
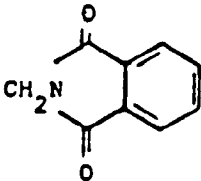
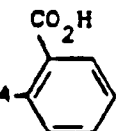
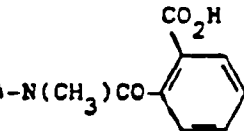
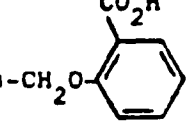
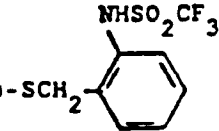
ES 2 063 734 T3

Tabla 19 (continuación)

Ej. nº	Σ	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ¹³	P.F. (°C)
282	1	n-butilo	Cl	CH ₂ OH		
283	1	n-butilo	Cl	CH ₂ OH		
284	1	n-hexilo	H	CH ₂ OH		
285	1	n-butilo	Cl	CH ₂ OH		
286	1	n-propilo	H	CH ₂ OH		
287	1	n-butilo	Cl	(CH ₂) ₂ F		
288	1	n-butilo	Cl			

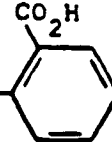
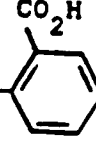
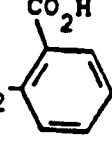


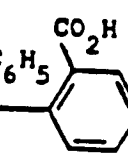
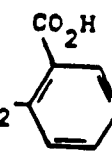
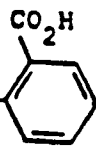
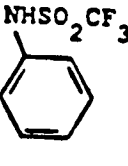
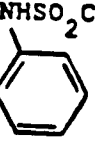
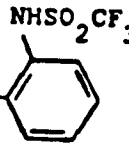
ES 2 063 734 T3

Tabla 19 (continuación)

Ej. nº	ε	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ¹³	P.F. (°C)
289	1	n-butilo	Cl	$\text{CH}_2\overset{\text{S}}{\text{O}}\text{CNHCH}_3$		
290	1	n-propilo	H	$\text{CH}_2\overset{\text{S}}{\text{N}}\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		
291	1	n-pentilo	H	$\text{CH}_2\overset{\text{O}}{\text{N}}\text{CNHCH}_3$		
292	1	n-butilo	Cl	$(\text{CH}_2)_3\text{F}$		181-182.5
293	1	n-butilo	Cl	CH_2ONO_2		
293	1	n-butilo	Cl			
295	1	n-butilo	Cl	CH_2OH		
296	1	n-butilo	Cl	CH_2OH		
297	1	n-butilo	Cl	CH_2OH		

ES 2 063 734 T3

Tabla 19 (continuación)

Ej. n°	r	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ¹³	P.F.(°C)
298	1	n-butilo	Cl	CH ₂ OH	4-SCH ₂ - 	
299	1	n-butilo	Cl	CH ₂ OH	4-CONH- 	
300	1	n-butilo	Cl	CH ₂ OH	4-NHCH ₂ - 	
301	1	n-butilo	Cl	CH ₂ OH	4-NHC()()- 	
302	1	n-propilo	Cl	CH ₂ OH	4-SO ₂ NH ₂ - 	
303	1	n-pentilo	Cl	CH ₂ OH	4-CH ₂ NH- 	
304	1	n-hexilo	Cl	CH ₂ OH	4-CF=CF- 	
305	1	n-butilo	Cl	CH ₂ OH	4-CH=CF- 	
306	1	n-butilo	H	CH ₂ OH	4-CH ₂ CH ₂ - 	

ES 2 063 734 T3

Tabla 19 (continuación)

Ej. nº	Γ	R^6	R^7	R^8	R^{13}	P.F. (°C)
307	1	n-butilo	Cl	CH ₂ OH		
308	1	n-butilo	Cl	CH ₂ OH		
309	1	n-butilo	Cl	CH ₂ OH		
310	1	n-butilo	Cl	CH ₂ OH		
311	1	n-butilo	Cl	CH ₂ OH		
312	1	n-propilo	H	CH ₂ OH		
313	1	n-pentilo	Cl	CH ₂ OH		
314	1	n-butilo	Cl	CH=CHCH ₂ OH		103-104.5

Utilidad

La hormona angiotensina II (AII) produce numerosas respuestas biológicas (por ejemplo, vasoconstricción) a través de la estimulación de sus receptores en las membranas celulares. Para los fines de identificar compuestos tales como antagonistas de AII que son capaces de interactuar con el receptor de AII, de un ensayo de unión ligando - receptor para la protección inicial. El ensayo se llevó a cabo según el procedimiento descrito por [Glossmann et al., *J. Biol. Chem.*, 249, 825 (1974)], pero con algunas modificaciones. La mezcla de reacción contenía microsomas corticales adrenales de rata (fuente de receptor de AII) en tampón Tris y 2 nM de ³H - AII con o sin antagonista potencial de AII. Esta mezcla se incubó durante 1 hora a temperatura ambiente y la reacción se terminó posteriormente mediante filtración rápida y aclarando a través de filtro de micro - fibra de vidrio. El ³H - AII unido al receptor retenido en el filtro se cuantificó mediante recuento de escintilación. La concentración inhibitoria (IC₅₀) de antagonista potencial de AII que proporciona 50% de desplazamiento del total de ³H - AII específicamente unido se presenta como una medida de la afinidad de tal compuesto por el receptor de AII (véase la Tabla 20).

Los efectos antihipertensores potenciales de los compuestos de esta invención se pueden demostrar administrando los compuestos a ratas despiertas hechas hipertensas por ligadura de la arteria renal izquierda [Cangiano et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 208, 310 (1979)]. Este procedimiento aumenta la presión sanguínea aumentando la producción de renina con la consecuente elevación de niveles de AII. Los compuestos se administran por vía oral a 100 mg/kg y/o por vía intravenosa por medio de una cánula en la vena yugular a 10 mg/kg. La presión de la sangre arterial se mide directamente de forma continua a través de una cánula en la arteria carótida y se registra utilizando un transductor de presión y un polígrafo. Los niveles de presión sanguínea después del tratamiento se comparan con los niveles anteriores al tratamiento para determinar los efectos antihipertensores de los compuestos (véase la Tabla 20).

TABLA 20

Ej. n°	Unión al receptor de Angiotensina II IC ₅₀ (μmolar)	Efectos antihipertensores en ratas hipertensas renales	
		Actividad intravenosa ¹	Actividad oral ²
1	1,80	+	NA
2 (sal de sodio)	0,140	+	NA
3 (sal de sodio)	0,420		NA
4 (sal de sodio)	0,280	+	NA
5 (sal de sodio)	0,190		NA
6	5,70	NE	
7	0,420	+	NA
8 (sal de sodio)	0,790		NA
9 (sal de sodio)	5,80	NE	
10 (sal de sodio)	0,190	NE	
11 (sal de sodio)	0,380	NA	NA
12 (sal de sodio)	0,030	+	NA
13 (sal de sodio)	6,90	+	NA
14	3,20	NE	
15 (sal de sodio)	9,4	+	NA
16	0,018	+	NA

ES 2 063 734 T3

TABLA 20 (continuación)

Ej. n°	Unión al receptor de Angiotensina II IC ₅₀ (μ molar)	Efectos antihipertensores tensores en ratas hipertensas renales	
		Actividad intravenosa ¹	Actividad oral ²
17 (sal de sodio)	0,042	+	NA
18	0,08	+	NA
19 (sal de sodio)	1,70	NE	
20 (sal de sodio)	5,30	NE	
21 (sal de sodio)	2,10	+	NA
25	3,90	NE	
26 (sal de sodio)	3,80		NA
27 (sal de sodio)	1,20	+	+
28	8,00	NE	
29	3,10	+	NA
30 (sal de sodio)	0,39	+	+
31	0,64		NE
32 (sal de sodio)	0,43		NE
33	0,940		NE
35 (sal de sodio)	3,40	+	+
36 (sal de sodio)	0,19	+	NA
51	2,30	NA	NA
52	1,10		NE
54	7,20	+	
55	0,930	+	NA
56	4,40		NE
57	4,90	+	NA
58	8,30	+	NA
59	3,00	NA	NA
60	1,20		NE
61	5,00		NE
62 (sal de sodio)	9,20		NE
63 (sal de sodio)	3,70		NA
64	0,620	+	NA
65	0,240	+	NA
66	0,350	+	NA
67	1,10	+	NA
70	2,50	+	NA
71	2,80		NE
72	6,50	+	NA
74 (compuesto <u>trans</u>)	3,90	+	NA
(compuesto <u>cis</u>)	4,50	+	NA
75 (sal de sodio)	7,60	+	+
76 (sal de sodio)	2,70	+	NA
77 (sal de sodio)	5,70	NA	NA

60

ES 2 063 734 T3

TABLA 20 (continuación)

5	Ej. n°	Unión al receptor de Angiotensina II IC ₅₀ (μ molar)	Efectos antihipertensores tensores en ratas hipertensas renales	
10			Actividad intravenosa ¹	Actividad oral ²
	78 (sal de sodio)	8,00	+	+
	79 (sal de sodio)	0,50	+	NA
15	80 (sal de sodio)	0,50	+	+
	81 (sal de sodio)	0,57	NA	NA
	82	6,10		NE
	83	6,40		NE
	85	0,49	+	+
20	86	2,90	+	NA
	87	2,50		NE
	88	1,30		+
	89	0,039	+	+
25	90 (sal de sodio)	0,020	+	+
	91	0,26	+	NA
	92	0,062	+	
	93	0,89	+	NA
	94	0,280	+	+
30	95	1,20	+	NA
	96	1,10		NE
	97	0,270	+	NA
	98 (sal de sodio)	0,099	+	+
35	99	0,090	+	+
	100	0,090	+	+
	102	0,061	+	+
	105	0,680	+	+
40	106	1,90	+	+
	107	1,70		NE
	108	0,160	+	+
	109	0,98	+	+
	110	1,30	+	+
45	113	0,020		NE
	114	0,050	+	+
	115	0,43	+	+
	116	0,26	+	+
50	117	0,89	+	+
	118	0,089	+	+
	121	0,330	+	+
	123	5,60	+	NA
55	124	1,80	+	NA
	125	0,650	+	+

60

ES 2 063 734 T3

TABLA 20 (continuación)

Ej. n°	Unión al receptor de Angiotensina II IC ₅₀ (μmolar)	Efectos antihipertensores tensores en ratas hipertensas renales Actividad intravenosa ¹	Actividad oral ²	
5				
10				
15				
20				
25				
30				
35				
40				
45				
50				
55				
60				
	126	0,340	+	+
	127	1,050	+	+
	128	0,08	+	+
	129	0,330	+	+
	130	0,470	+	+
	132	0,020	+	+
	134	0,180	+	+
	135	1,30	+	+
	141	0,190	+	+
	144	0,083	+	+
	148 (sal de sodio)	0,200	+	+
	149 (sal de sodio)	0,450	+	+
	150 (sal de sodio)	0,200	+	+
	151 (sal de sodio)	0,560	+	+
	152 (sal de sodio)	0,250	+	+
	153 (sal de sodio)	0,200	+	+
	154 (sal de sodio)	0,60	+	+
	156	0,060	+	
	160 (sal de sodio)	0,120	+	+
	162 (sal de sodio)	0,140	+	+
	165 (sal de sodio)	3,00	+	NA
	166 (sal de sodio)	0,240	+	NA
	171 (sal de sodio)	0,600	+	NA
	173 (sal de sodio)	0,700	+	
	174 (sal de sodio)	0,300	+	NA
	175 (sal de DCHA)	1,50	+	NA
	176	0,200	+	NA
	177	9,60	+	NA
	178	4,20	+	+
	179	4,40	+	NA
	180	2,90	+	NA
	181	4,90	+	NA
	182	4,10	+	NA
	183	6,30	+	NA
	184	0,40	+	NA
	185	0,400	+	NA
	192	2,30		NA
	193	0,31	+	NA
	194	1,20		NE
	195	0,92	+	+
	199	1,80		NA

ES 2 063 734 T3

TABLA 20 (continuación)

Ej. n°	Unión al receptor de Angiotensina II IC ₅₀ (μ molar)	Efectos antihipertensores tensores en ratas hipertensas renales	
		Actividad intravenosa ¹	Actividad oral ²
202 (sal de sodio)	0,160	+	NA
203 (sal de sodio)	0,340	+	+
204 (sal de sodio)	1,90	+	NA
205 (sal de sodio)	2,50		NE
206 (sal de sodio)	1,40		NE
207 (sal de sodio)	0,15	+	+
208 (sal de sodio)	0,330		NE
209 (sal de sodio)	0,27		NE
215 (sal de sodio)	0,200	+	NA
217 (sal de sodio)	2,70		NE
218 (sal de sodio)	2,0		NE
219	0,68		NE
223	5,40		NE
224	5,90		NE
227	0,110	+	
228	0,530		NE
229	2,10	+	+
230	1,60	+	
231	0,076		NE
232	0,510	+	
233	0,600	+	+
234	0,064	+	NA
235	0,160	+	NA
236	0,110	+	
237	0,120	+	NA
238	0,110	+	NA
239	0,092	+	
241	0,170	+	
242	0,270	+	
243	0,200		NE
244	0,088	+	
246	0,120	+	
247	0,110		NE
248	0,250	+	
249	0,072	+	NA
250	0,120	+	NA
264	0,250	+	+
265	0,270	+	+
266	2,30	+	
292	0,700	+	+
314	0,630	+	NA

¹ Disminución significativa en la presión sanguínea a 10 mg/kg o menos

² Disminución significativa en la presión sanguínea a 100 mg/kg o menos

NA - No activo a 100 mg/kg de dosificación administrada. Aunque muchos de los compuestos sometidos a ensayo no fueron activos por vía oral, si fueron activos por vía intravenosa. Unos pocos compuestos (Ejemplos 10, 51, 59, 77 y 81) no produjeron una disminución significativa en la presión sanguínea a 10 mg/kg por vía intravenosa, pero produjeron alguna disminución a ese nivel, y se espera que fueran activos por vía intravenosa a una dosificación más elevada, por ejemplo 30 mg/kg.

NE - no ensayado.

Formas de dosificación

Los compuestos de esta invención se pueden administrar para el tratamiento de la hipertensión según la invención mediante cualquier medio que efectúe un contacto del compuesto del ingrediente activo con un sitio de acción en el cuerpo de un animal de sangre caliente. Por ejemplo, la administración puede ser parenteral, es decir, subcutánea, intravenosa, intramuscular o intraperitoneal. De forma alternativa o concurrente, en algunos casos la administración puede ser por la vía oral.

Los compuestos se pueden administrar por cualquier medio convencional disponible para ser utilizado conjuntamente con compuestos farmacéuticos, ya sea como agentes terapéuticos individuales o en una combinación de agentes terapéuticos. Se pueden administrar solos, pero generalmente se administran con un vehículo farmacéutico seleccionado sobre la base de la vía de administración escogida y de la práctica farmacéutica estándar.

Para los fines de esta descripción, un animal de sangre caliente es un miembro del reino animal que posee un mecanismo homeostático, e incluye mamíferos y aves.

La dosificación administrada dependerá de la edad, salud y peso del animal receptor, el alcance de la enfermedad, tipo de tratamiento concurrente, si lo hay, frecuencia del tratamiento y de la naturaleza del efecto deseado. Habitualmente, una dosificación diaria de compuesto de ingrediente activo será desde aproximadamente 1 - 500 mg por día. Ordinariamente, de 10 a 100 miligramos por día en una o más aplicaciones es eficaz para obtener los resultados deseados. Estas dosificaciones son las cantidades eficaces tanto para el tratamiento de la hipertensión como para el tratamiento del fallo cardíaco congestivo, es decir, para rebajar la presión sanguínea y para corregir la carga hemodinámica del corazón para aliviar la congestión.

El ingrediente activo se puede administrar por vía oral en formas de dosificación sólidas, tales como cápsulas, comprimidos y polvos, o en formas de dosificación líquidas, tales como jarabes elixires y suspensiones. También se puede administrar por vía parenteral, en formas de dosificación líquidas estériles.

Las cápsulas de gelatina contienen el ingrediente activo y los vehículos en polvo, tales como lactosa, almidón, derivados de celulosa, estearato de magnesio, ácido esteárico y similares. Se pueden utilizar diluyentes similares para realizar comprimidos. Tanto los comprimidos como las cápsulas se puede elaborar en forma de productos de liberación sostenida, para proporcionar la liberación continua de medicación a lo largo de un período de horas. Los comprimidos pueden estar revestidos con azúcar o revestidos con una película para enmascarar cualquier sabor desagradable y proteger el comprimido de la atmósfera o entéricamente revestidos para la disgregación selectiva en el tracto gastrointestinal.

Las formas de dosificación líquidas para administración oral pueden contener colorantes y aromas para aumentar la aceptación del paciente.

En general, son vehículos adecuados para soluciones parenterales agua, un aceite adecuado, solución salina, dextrosa acuosa (glucosa) y soluciones de azúcares relacionados y glicoles tales como propilenglicol y polietilenglicoles. Las soluciones para administración parenteral contienen preferentemente una sal soluble en agua del ingrediente activo, agentes estabilizantes adecuados y, si es necesario, sustancias tamponantes. Son agentes estabilizantes adecuados agentes antioxidantes tales como bisulfito de sodio, sulfito de sodio y ácido ascórbico, ya sea solos o combinados. También se utilizan ácido cítrico y sus sales y EDTA (ácido etilendiaminotetraacético) de sodio. Además, las soluciones parenterales pueden contener conservantes, tales como cloruro de benzalconio, metil - o propil - paraben y clorobutanol.

Vehículos farmacéuticos adecuados se describen en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, A. Osol, un texto de referencia típico en este campo.

Formas de dosificación farmacéutica útiles para la administración de los compuestos de esta invención se pueden ilustrar como sigue:

ES 2 063 734 T3

Cápsulas

Se prepara un gran número de cápsulas unitarias rellenas de cápsulas de gelatina dura estándar de dos piezas con 100 miligramos cada una de ingrediente activo en polvo, 150 miligramos de lactosa, 50 miligramos de celulosa y 6 miligramos de estearato de magnesio.

Cápsulas de gelatina blanda

Se prepara una mezcla de ingrediente activo en un aceite digestivo tal como aceite de soja, aceite de semilla de algodón o aceite de oliva y se inyecta por medio de una bomba de desplazamiento positivo en gelatina para formar cápsulas de gelatina blanda que contienen 100 miligramos del ingrediente activo. Las cápsulas se lavan y se secan.

Comprimidos

Se prepara un gran número de comprimidos mediante procedimientos convencionales de forma que la unidad de dosificación es de 100 miligramos de ingrediente activo, 0,2 miligramos de dióxido de silicio coloidal, 5 miligramos de estearato de magnesio, 275 miligramos de celulosa microcristalina, 11 miligramos de almidón y 98,8 miligramos de lactosa. Se pueden aplicar revestimientos apropiados para aumentar el sabor o retrasar la absorción.

Soluciones inyectables

Se prepara una composición parenteral adecuada para administración por inyección agitando 1,5% en peso de un ingrediente activo en 10% en volumen de propilenglicol. El volumen de la solución se completa con agua para inyección y se esteriliza.

Suspensión

Se prepara una suspensión acuosa para administración oral de forma que cada 5 mililitros contienen 100 miligramos de ingrediente activo finamente dividido, 100 miligramos de carboximetil - celulosa de sodio, 5 miligramos de benzoato de sodio, 1,0 gramos de solución de sorbitol, U.S.P., y 0,025 mililitros de vainillina.

35

40

45

50

55

60

REIVINDICACIONES

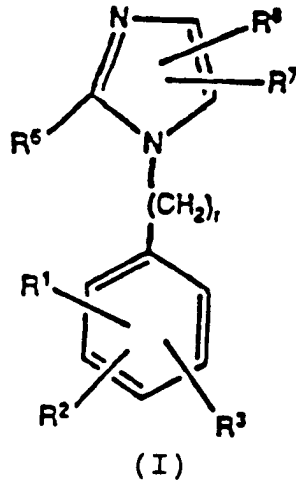
1. Un procedimiento para la preparación de un compuesto antihipertensor de fórmula:

5

10

15

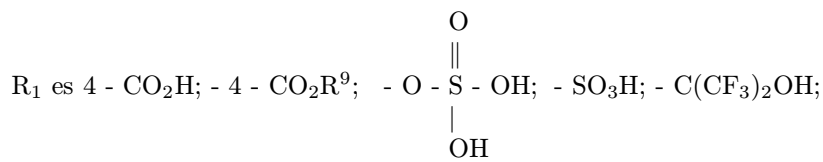
20



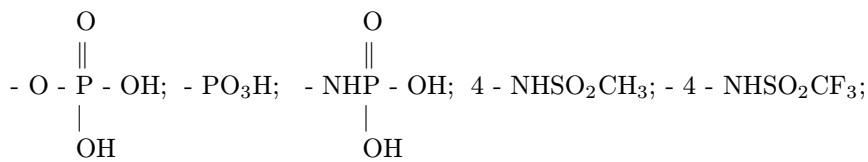
25

en la cual

30

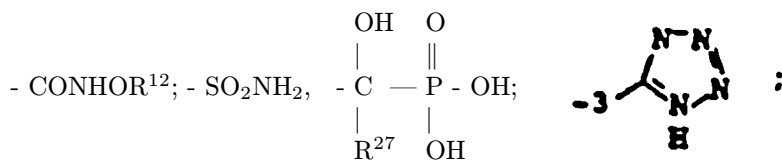


35



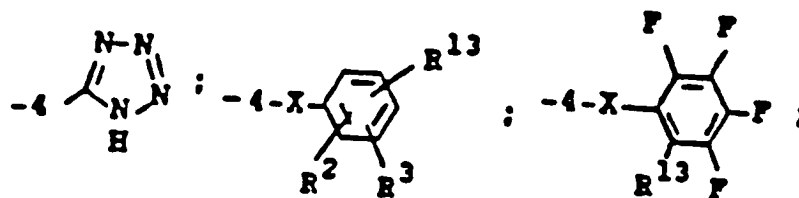
40

45

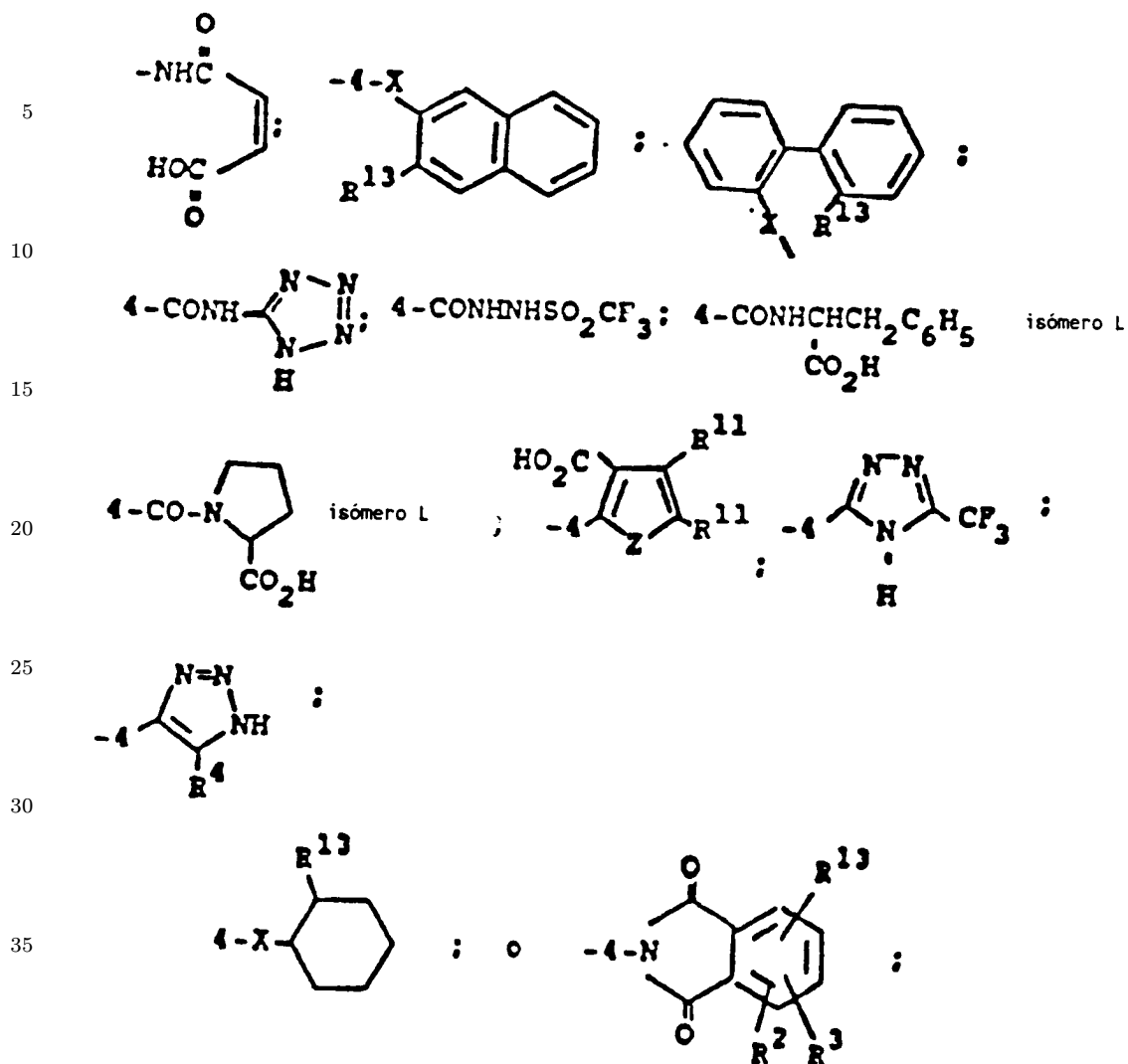


50

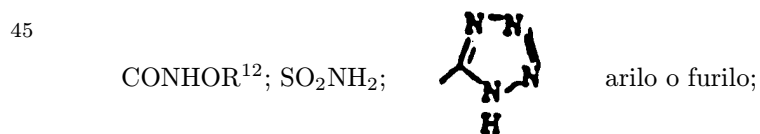
55



60



R^2 es H, Cl; Br; I; F; NO_2 ; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; aciloxi de 1 a 4 átomos de carbono; alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, CO_2H ; CO_2R^9 ; NHSO_2CH_3 ; NHSO_2CF_3 ;



50 R^3 es H; Cl, Br, I o F; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono;

R^4 es CN, NO_2 o CO_2R^{11} ;

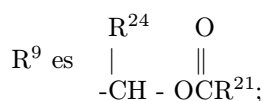
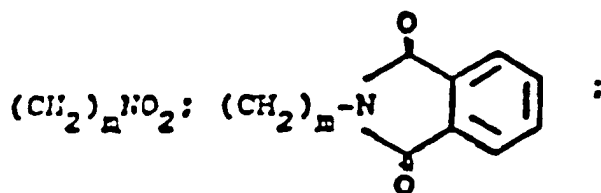
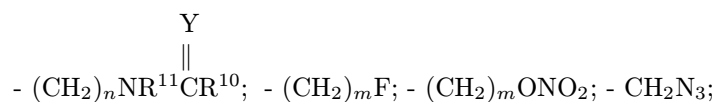
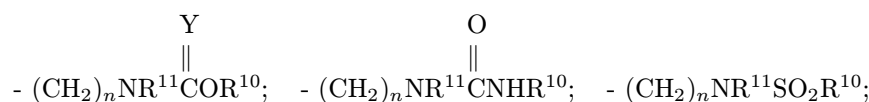
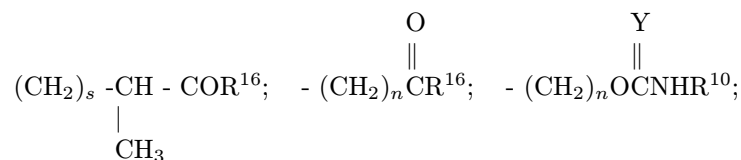
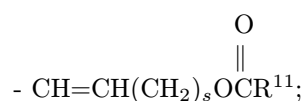
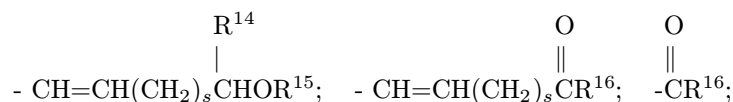
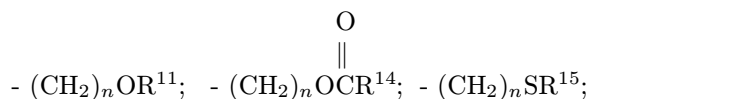
55 R^5 es H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, alqueno o alquinilo de 2 a 4 átomos de carbono;

60 R^6 es alquilo de 2 a 10 átomos de carbono, alqueno o alquinilo de 3 a 10 átomos de carbono o los mismos grupos sustituidos con F o CO_2R^{14} ; cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, cicloalquilalquilo de 4 a 10 átomos de carbono; cicloalquilalqueno o cicloalquilalquinilo de 5 a 10 átomos de carbono; $(\text{CH}_2)_s\text{Z}(\text{CH}_2)_m\text{R}^5$ opcionalmente sustituido con F o CO_2R^{14} ; bencilo o bencilo sustituido en el anillo fenilo con 1 ó 2 halógenos, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o nitro;

ES 2 063 734 T3

R⁷ es H, F, Cl, Br, I, NO₂, CF₃ o CN;

R⁸ es H, CN, alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, alqueniilo de 3 a 10 átomos de carbono, o los mismos grupos sustituidos con F; fenilalqueniilo en donde la parte alifática es de 2 a 6 átomos de carbono,
 5 - (CH₂)_m - imidazol - 1 - ilo; - (CH₂)_m - 1,2,3 - triazolilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre CO₂CH₃ o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; - (CH₂)_m - tetrazolilo;

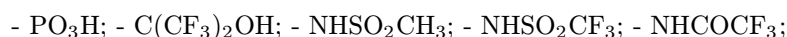
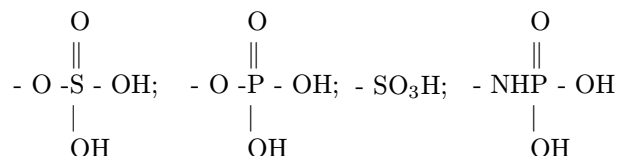


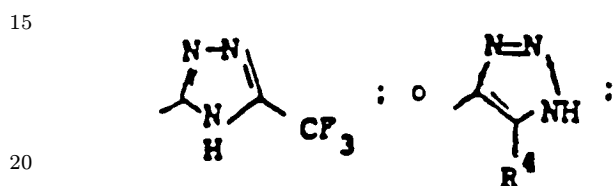
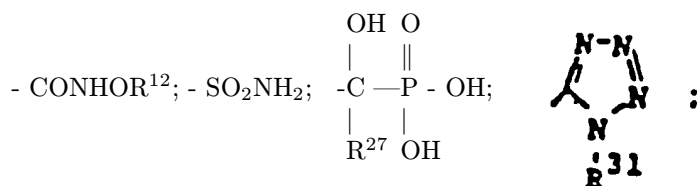
R¹⁰ es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o perfluoroalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, 1 - adamantilo, 1 - naftilo, 1 - (1 - naftil)etilo o (CH₂)_pC₆H₅;

R¹¹ es H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, fenilo o bencilo;

R¹² es H, metilo o bencilo;

R¹³ es - CO₂H; - CO₂R⁹; - CH₂CO₂H; - CH₂CO₂R⁹;





25 R¹⁴ es H, alquilo o perfluoroalquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, fenilo o bencilo;

R¹⁵ es H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, fenilo, bencilo, acilo de 1 a 4 átomos de carbono, fenacilo;

30 R¹⁶ es H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, (CH₂)_pC₆H₅, OR¹⁷ o NR¹⁸R¹⁹;

R¹⁷ es H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, fenilo o bencilo;

35 R¹⁸ y R¹⁹ son independientemente H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, fenilo, bencilo, α - metilbencilo, o tomados conjuntamente forman un anillo de fórmula



45 Q es NR²⁰, O o CH₂;

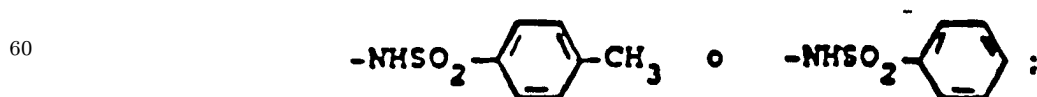
R²⁰ es H, alquilo de 1 - 4 átomos de carbono o fenilo;

50 R²¹ es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, NR²²R²³, o $\begin{array}{c} - \text{CH} \text{CH}_2 \text{CO}_2 \text{CH}_3 \\ | \\ \text{NH}_2 \end{array}$;

R²² y R²³ son independientemente H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, bencilo o se toma conjuntamente como (CH₂)_u, donde u es 3 - 6;

55 R²⁴ es H, CH₃ o - C₆H₅;

R²⁵ es NR²⁷R²⁸, OR²⁸, NHCONH₂, NHCSNH₂,



ES 2 063 734 T3

R²⁶ es hidrógeno, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, bencilo o alilo;

R²⁷ y R²⁸ son independientemente hidrógeno, alquilo con 1 a 5 átomos de carbono, o fenilo;

5 R²⁹ y R³⁰ son independientemente alquilo de 1 - 4 átomos de carbono o, tomados conjuntamente, son - (CH₂)_q - ;

R³¹ es H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, - CH₂CH=CH₂ o - CH₂C₆H₄R³²;

R³² es H, NO₂, NH₂, OH o OCH₃;

10 X es un enlace sencillo carbono - carbono, - CO - , - O - , - S - ,
- NH - , - N - , - CON - , - NCO - , - OCH₂ - , - CH₂O - ,

15 $\begin{array}{ccc} | & | & | \\ \text{R}^{26} & \text{R}^{23} & \text{R}^{23} \end{array}$

- SCH₂ - , CH₂S - , - NHC(R²⁷)(R²⁸), - NR²³SO₂ - ,

- SO₂NR²³ - , - C(R²⁷)(R²⁸)NH - , - CH=CH - , - CF=CF - ,

20 - CH=CF - , - CF=CH - , - CH₂CH₂ - , - CF₂CF₂ - , A

$\begin{array}{ccccc} \text{OR}^{14} & \text{OCOR}^{17} & \text{NR}^{25} & \text{R}^{29}\text{O} & \text{OR}^{30} \\ | & | & || & \diagdown \diagup & \\ -\text{CH}- & -\text{CH}- & -\text{C}- & \text{o} & -\text{C}- \end{array}$;

25 Y es O o S;

Z es O, NR¹¹ o S;

m es 1 a 5;

30 n es 1 a 10;

p es 0 a 3;

35 q es 2 a 3;

r es 0 a 2;

s es 0 a 5;

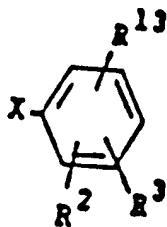
40 t es 0 a 1;

y sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos; con la condición de que:

(1) el grupo R¹ no esté en la posición orto;

45

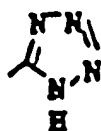
50 (2) cuando R¹ sea



X es un enlace sencillo,

55

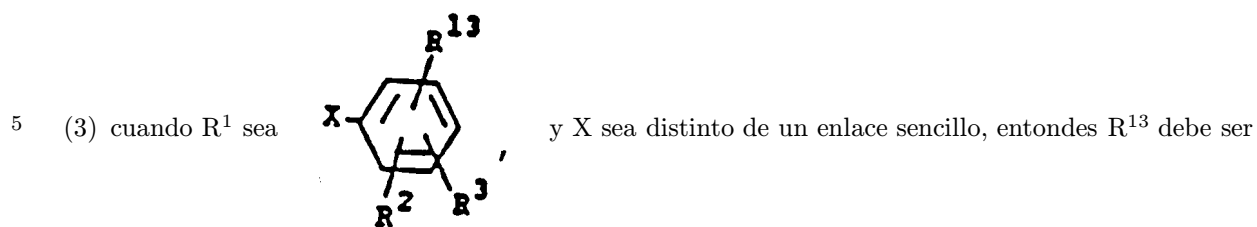
y R¹³ es CO₂H o



, y entonces R¹³ debe estar en la posición orto o meta; o cuando

60

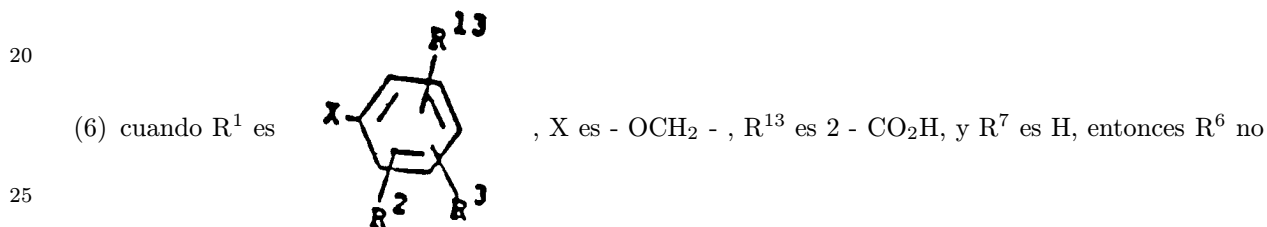
R¹ y X sean como anteriormente y R¹³ sea NHSO₂CF₃ o NHSO₂CH₃, R¹³ debe ser orto;



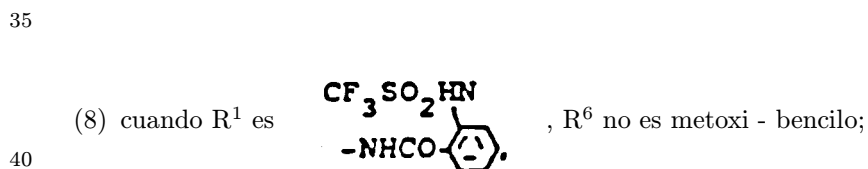
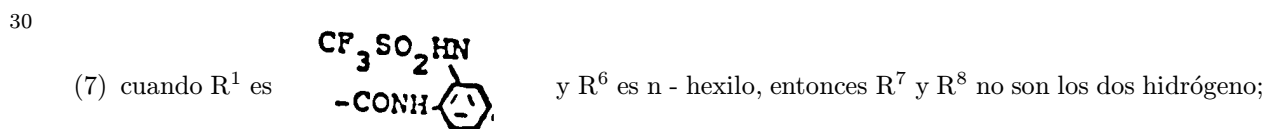
10 orto, excepto cuando X = NR²³CO y R¹³ es NHSO₂CF₃ o NHSO₂CH₃, entonces R¹³ debe ser orto o meta;


(4) cuando R¹ es 4 - CO₂H o una sal del mismo, R⁶ no puede ser S - alquilo;

15 (5) cuando R¹ es 4 - CO₂H o una sal del mismo, el sustituyente en la posición 4 del imidazol no puede ser CH₂OH, CH₂OCOCH₃ o CH₂CO₂H;

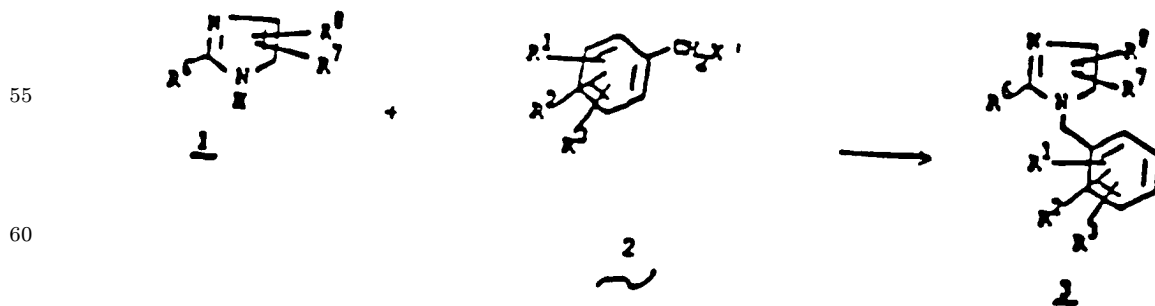


es C₂H₅S;



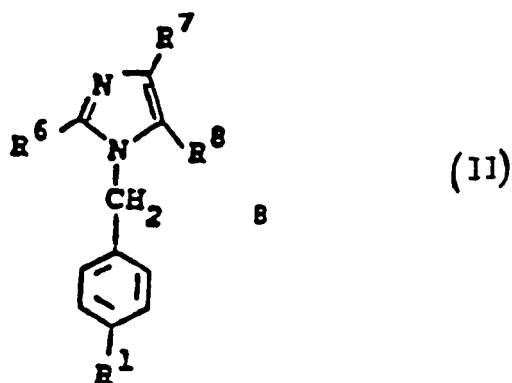
40 (9) el grupo R⁶ no es  o CH₂OH;

45 que comprende poner en contacto un derivado de imidazol de Fórmula 1 con un derivado de bencilo de Fórmula 2 en un disolvente en presencia de una base durante aproximadamente 1 a aproximadamente 10 horas a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 20°C a la temperatura de reflujo del disolvente para formar un bencilimidazol de Fórmula 3:



en la cual cada uno de R¹, R², R³, R⁶, R⁷ y R⁸ es estable bajo las condiciones de la reacción y es un grupo como se definió anteriormente o una forma intermedia protegida del mismo que se puede transformar en tal grupo y en la cual X¹ es halógeno, p - toluenosulfoniloxi o metilsulfoniloxi; y transformar posteriormente en la medida necesaria dichas formas intermedias o protegidas de los grupos R en grupos R como se definió anteriormente.

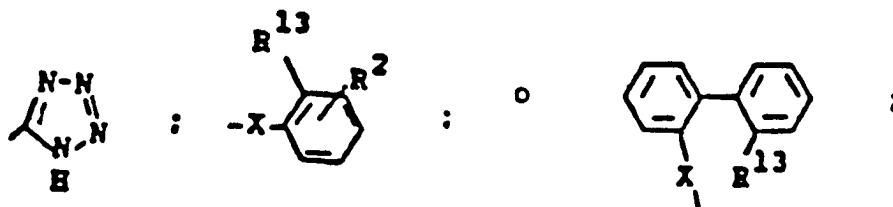
2. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que los compuestos preparados tienen la fórmula:



25 en la cual

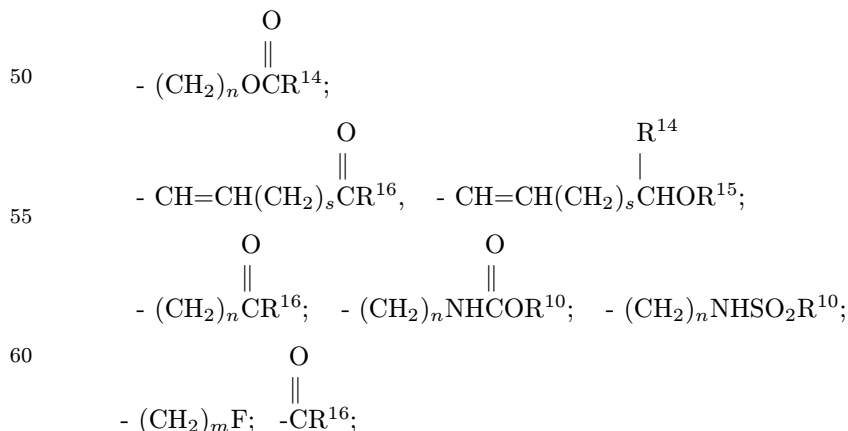
R¹ es - CO₂H; - NHSO₂CF₃;

30

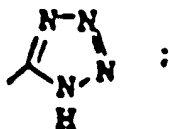


40 R⁶ es alquilo de 3 a 10 átomos de carbono, alquenilo de 3 a 10 átomos de carbono, alquinilo de 3 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, bencilo sustituido en el anillo fenilo con hasta dos grupos seleccionados entre alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y nitro;

45 R⁸ es fenilalquenilo en el que la parte alifática es de 2 a 4 átomos de carbono, - (CH₂)_m - imidazol - 1 - ilo, - (CH₂)_m - 1,2,3 - triazolilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre CO₂CH₃ o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, (CH₂)_m - tetrazolilo, - (CH₂)_n OR¹¹;



R¹³ es - CO₂H, - CO₂R⁹, NHSO₂CF₃; y



5

R¹⁶ es H, alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, OR¹⁷, o NR¹⁸R¹⁹;

10 X es un enlace sencillo carbono - carbono, - CO - , - CON - ,
 $\begin{array}{c} | \\ R^{23} \end{array}$

15 - CH₂CH₂ - , - NCO - , - OCH₂ - , - CH₂O - , - O - , SCH₂ - ,
 $\begin{array}{c} | \\ R^{23} \end{array}$

- CH₂S - , - NHCH₂ - , - CH₂NH - o - CH=CH - ;

y sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos.

20

3. Un procedimiento según la reivindicación 2, en el que:

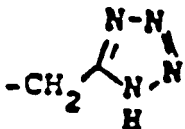
R² es H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono;

25 R⁶ es alquilo, alquenoilo o alquinilo de 3 a 7 átomos de carbono;

R⁷ es H, Cl, Br, I o CF₃;

30 R⁸ es - (CH₂)_mOR¹¹; - (CH₂)_mOCR¹⁴; - CH=CH - CHOR¹⁵;

35 - (CH₂)_mCR¹⁶; - CH₂NHCOR¹⁰;

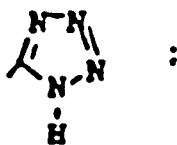
40 - (CH₂)_mNHSO₂R¹⁰;  ; o - COR¹⁶;

R¹⁰ es CF₃, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o fenilo;

45 R¹¹ es H, o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R¹³ es CO₂CH₂OCOC(CH₃)₃; NHSO₂CF₃ y

50



55

R¹⁴ es H, o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

60 R¹⁵ es H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o acilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R¹⁶ es H, alquilo de 1 a 5 átomos de carbono; OR¹⁷; o



5

m es 1 a 5;

X = enlace sencillo, - O - ; - CO - ; - NHCO - ; o - OCH₂ - ; y sales farmacéuticamente aceptables.

10

4. Un procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, en el que los compuestos preparados se seleccionan entre 2 - butil - 4 - cloro - 1 - [(2' - (1H - tetrazol - 5 - il)bifenil - 4 - il)metil] - 5 - (hidroximetil)imidazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

15

2 - butil - 4 - cloro - 1 - [(2' - carboxibifenil - 4 - il)metil] - 5 - (hidroximetil)imidazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

2 - butil - 4 - cloro - 1 - [(2' - carboxibifenil - 4 - il)metil] - 5 - [(metoxicarbonil)aminometil]imidazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

20

2 - butil - 4 - cloro - 1 - [(2' - carboxibifenil - 4 - il)metil] - 5 - [(propoxicarbonil)aminometil]imidazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

25

2 - butil - 4 - cloro - 1 - [(2' - carboxibifenil - 4 - il)metil]imidazol - 5 - carboxaldehído, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

2 - butil - 1 - [2' - carboxibifenil - 4 - il)metil]imidazol - 5 - carboxaldehído, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

30

2 - (1E - butenil) - 4 - cloro - 1 - [(2' - carboxibifenil - 4 - il)metil] - 5 - (hidroximetil)imidazol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

2 - (1E - butenil) - 4 - cloro - 1 - [(2' - carboxibifenil - 4 - il) metil]imidazol - 5 - carboxaldehído, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

35

2 - propil - 4 - cloro - 1 - [2' - (1H - tetrazol - 5 - il)bifenil - 4 - il)metil] - 5 - (hidroximetil)imidazol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

2 - propil - 4 - cloro - 1 - [2' - (1H - tetrazol - 5 - il)bifenil - 4 - il)metil]imidazol - 5 - carboxaldehído, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

40

2 - butil - 4 - cloro - 1 - [2' - (1H - tetrazol - 5 - il)bifenil - 4 - il)metil]imidazol - 5 - carboxaldehído, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

45

2 - (1E - butenil) - 4 - cloro - 1 - [2' - (1H - tetrazol - 5 - il)bifenil - 4 - il)metil] - 5 - hidroximetil)imidazol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

2 - (1E - butenil) - 4 - cloro - 1 - [2' - (1H - tetrazol - 5 - il)bifenil - 4 - il)metil] - imidazol - 5 - carboxaldehído, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

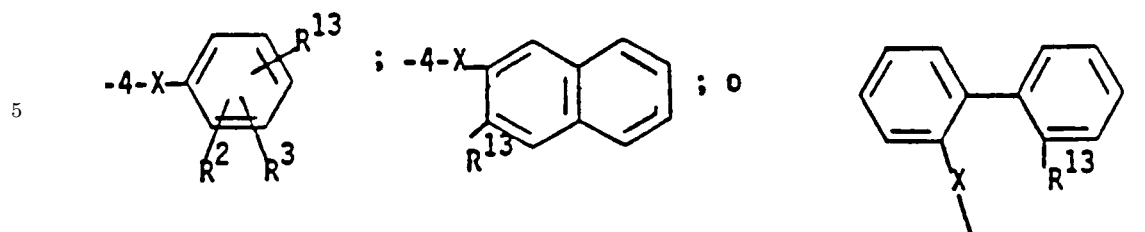
50

5. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que los compuestos 1 y 2 se ponen en contacto en presencia de una base seleccionada entre el grupo que consiste en un hidruro metálico, MH, un alcóxido metálico, MOR, carbonato de sodio, carbonato de potasio, trietilamina y piridina, en un disolvente aprótico dipolar o, cuando la base es MOR, el disolvente puede ser un alcohol, ROH, en el que M es litio, sodio o potasio y R es metilo, etilo o t - butilo.

55

6. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que R¹ es

60



X es un enlace sencillo carbono - carbono, - CO - , - O - , - S - , o - NH - ;

15 R^2 y R^3 son cada uno de ellos independientemente H, Cl, Br, I, CO_2R^{14} , F, NO_2 , alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 - átomos de carbono, arilo o furilo;

R^6 y R^7 son como se definió anteriormente;

20 R^8 es alquilo de 1 a 10 átomos de carbono o alquenoilo de 3 a 10 átomos de carbono, o los mismos grupos sustituidos con F; fenilalquenoilo en el que la parte alifática es de 2 a 6 átomos de carbono; - $(\text{CH}_2)_n\text{OR}^{11}$; - $\text{C}(\text{CH}_2)_n\text{SR}^{15}$ o - $(\text{CH}_2)_n\text{CN}$;

R^{11} es como se define en la reivindicación 20;

25 R^{13} es CO_2R^{14} , CN, NO_2 , trialquil - estaño - tetrazol o tritil - tetrazol; y

R^{14} y R^{15} son como se definió en la reivindicación 7.

7. Procedimiento según la reivindicación 6, en el que R^{13} es - CO_2R^{14} y el producto de Fórmula 3 se pone en contacto con un álcali en un disolvente alcohólico acuoso o con $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 20°C a la temperatura de reflujo del disolvente durante aproximadamente 1 - 24 horas, y seguidamente se ajusta el pH de la mezcla a un valor en el intervalo de 3 a 7, para convertir el producto en el correspondiente producto en el que R^{13} es - CO_2H .

8. Procedimiento según la reivindicación 7, en el que al menos uno de R^2 , R^3 o R^{13} en la Fórmula 1 es - CO_2R^{14} y se convierte en - CO_2H .

9. Procedimiento según la reivindicación 8, en el que R^{14} es t - butilo y la reacción se lleva a cabo en $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$.

10. Procedimiento según la reivindicación 7, en el que R^{13} es - CN y el producto de Fórmula 3 se pone en contacto con (i) un ácido fuerte a la temperatura de reflujo del disolvente durante aproximadamente 2 - 96 horas o (ii) un álcali fuerte en un disolvente alcohólico a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 20°C y la temperatura de reflujo del disolvente durante aproximadamente 2 - 96 horas y seguidamente se ajusta el pH a aproximadamente 3 - 7, o (iii) ácido sulfúrico y seguidamente ácido o álcali, para convertir el producto en el correspondiente compuesto en el que R^{13} es - CO_2H .

11. Procedimiento según la reivindicación 10, en el que al menos uno de R^2 , R^3 o R^{13} es - CO_2R^{14} y se convierte en - CO_2H .

12. Procedimiento según la reivindicación 10, en el que R^8 es - $(\text{CH}_2)_n\text{CN}$ y se convierte en - $(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{H}$, o es - $(\text{CH}_2)_n\text{OR}^{11}$ y se convierte en $(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ cuando R^{13} se convierte en - CO_2H .

13. Procedimiento según la reivindicación 6, en el que R^{13} es - CN y el producto de Fórmula 3 se pone en contacto con una mezcla de cantidades equimolares de azida de sodio y cloruro de amonio en un disolvente aprótico polar a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 30°C a la temperatura de reflujo del disolvente, durante aproximadamente 1 hora a 10 días, para convertir el producto en el compuesto correspondiente en el que R^{13} es 5 - tetrazolilo.

14. Procedimiento según la reivindicación 13, en el que R^8 es - $(\text{CH}_2)\text{CN}$ y se convierte en - $(\text{CH}_2)_m$ - tetrazolilo cuando R^{13} se convierte en 5 - tetrazolilo.

15. Procedimiento según la reivindicación 6, en el que R^{13} es - CN y el producto de Fórmula 3 se hace reaccionar con azida de trialquil - estaño o azida de triaril - estaño y seguidamente se realiza una hidrólisis ácida o básica para convertir el producto en el correspondiente compuesto en el que R^{13} es 5 -

tetrazolilo.

16. Procedimiento según la reivindicación 15, en el que R^8 es $-(CH_2)_nCN$ y se convierte en $-(CH_2)_m$ - tetrazolilo cuando R^{13} se convierte en 5 - tetrazolilo.

17. Procedimiento según la reivindicación 6, en el que R^{13} es $-NO_2$ y el producto de Fórmula 3 se pone en contacto con un agente reductor para formar un segundo producto intermedio de Fórmula 3 en el que R^{13} es NH_2 , y este último se pone en contacto con un anhídrido $(CH_3SO_2)_2O$ o $(CF_3SO_2)_2$ o un cloruro CH_3SO_2Cl o CF_3SO_2Cl de ácido sulfónico en un disolvente para producir un compuesto en el que R^{13} es $-NHSO_2CH_3$ o $-NHSO_2CF_3$.

18. Procedimiento según la reivindicación 17, en el que al menos uno de R^2 , R^3 o R^{13} es $-NO_2$ y se convierte en $-NHSO_2CH_3$ o $-NHSO_2CF_3$.

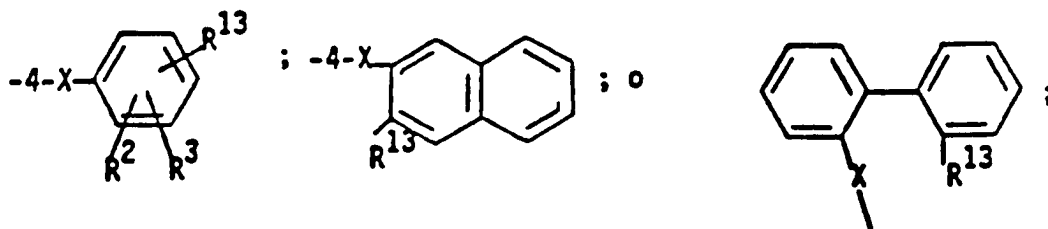
19. Procedimiento según la reivindicación 7 ó 10, en el que el compuesto de Fórmula 3 con $R^{13} = CO_2H$

(a) o bien se pone en contacto con aproximadamente 1 - 4 equivalentes de cloruro de tionilo en cloruro de tionilo en exceso u otro disolvente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente $20^\circ C$ a la temperatura de reflujo del disolvente durante un período de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 2 horas para formar un producto intermedio de Fórmula 3 en el que R^{13} es $COCl$, y este último se pone en contacto con aproximadamente 2 - 10 equivalentes de derivado de hidroxilamina H_2NOR^{12} en derivado de hidroxilamina en exceso H_2NOR^{12} u otro disolvente, a una temperatura en el intervalo de aproximadamente $25 - 80^\circ C$ durante aproximadamente 2 - 18 horas, o bien

(b) se pone en contacto con el derivado de hidroxilamina H_2NOR^{12} , dicitclohexilcarbodiimida y 1 - hidroxibenzotriazol en un disolvente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente $0 - 30^\circ C$ durante aproximadamente 1 - 24 horas;

para proporcionar un compuesto en el que R^{13} es $CONHOR^{12}$.

20. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que: R^1 es



X es un enlace secillo carbono - carbono, - CO - , - O - , - S - , o - NH - ;

R^2 , R^3 , R^6 y R^7 son como se definió en la reivindicación 15; y

R^8 es $(CH_2)_nOR^{11}$, $(CH_2)_nOCOR^{14}$, $(CH_2)_nCH(OH)R^{16}$, $(CH_2)_nCOR^{16}$, $(CH_2)_nCl$, $(CH_2)_nCN$, CHO.

21. Procedimiento según la reivindicación 20, en el que R^8 es $(CH_2)_nOH$ y el producto de Fórmula 3 se pone en contacto con un alcohol $R^{11}OH$ en estado anhidro en presencia de un ácido fuerte o un ácido de Lewis, y seguidamente se saponifican cualesquiera de los grupos CO_2R^{14} simultáneamente formados o presentes en el producto intermedio 3, para formar el correspondiente compuesto de Fórmula 3 en el que R^8 es $(CH_2)_nOR^{11}$ y R^{11} no es H.

22. Procedimiento según la reivindicación 20, en el que R^8 es $(CH_2)_nOR^{11}$ y R^{11} no es H y el producto de Fórmula 3 se pone en contacto con un medio ácido acuoso a una temperatura en el intervalo de aproximadamente $25^\circ C$ y la temperatura de reflujo del disolvente durante un período de aproximadamente 0,5 - 24 horas para formar el correspondiente compuesto de Fórmula 3 en el que R^8 es $(CH_2)_nOH$.

23. Procedimiento según la reivindicación 20, en el que R^8 es $(CH_2)_nOH$ y el producto de Fórmula 3 se pone en contacto con

(a) un anhídrido $(R^{14}CO)_2O$ o cloruro $R^{14}COCl$ de ácido carboxílico en un disolvente en presencia de una base a una temperatura en el intervalo de aproximadamente $0^\circ C$ y la temperatura de reflujo del disolvente durante aproximadamente 0,5 - 24 horas o

5 (b) un ácido carboxílico $R^{14}CO_2H$ bajo condiciones anhidras en presencia de un ácido fuerte o un ácido de Lewis a aproximadamente $0^\circ - 100^\circ C$ durante aproximadamente 0,5 a 24 horas, para formar el correspondiente compuesto en el que R^8 es $(CH_2)_nOCOR^{14}$.

10 24. Procedimiento según la reivindicación 20, en el que R^8 es $(CH_2)_nOCOR^{14}$ y el producto de Fórmula 3 se pone en contacto con ácido o álcali acuoso para formar el correspondiente compuesto en el que R^8 es $(CH_2)_nOH$.

15 25. Procedimiento según la reivindicación 20, en el que R^8 es $(CH_2)_nOH$ y el producto de Fórmula 3 se pone en contacto con un agente oxidante a una temperatura de aproximadamente $25 - 45^\circ C$ durante aproximadamente 1 - 200 horas para producir un compuesto correspondiente de Fórmula 3 en el que R^8 es $(CH_2)_{n-1}COR^{16}$ y R^{16} es H.

20 26. Procedimiento según la reivindicación 20, en el que R^8 es $(CH_2)_nCOR^{16}$ y R^{16} es H, y el producto de Fórmula 3 se pone en contacto con un compuesto organometálico $R^{16}P$ en el que P es MgBr o Li en un disolvente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente $-78^\circ C$ a $100^\circ C$ durante aproximadamente 0,5 - 24 horas para formar un compuesto de Fórmula 3 en el que R^8 es $(CH_2)_nCH(OH)R^{16}$ y R^{16} no es H.

25 27. Procedimiento según la reivindicación 20, en el que R^8 es $(CH_2)_nCH(OH)R^{16}$ y R^{16} no es H y el producto de Fórmula 3 se pone en contacto con un agente oxidante en un disolvente para formar un compuesto correspondiente de Fórmula 3 en el que R^8 es $(CH_2)_nCOR^{16}$ y R^{16} no es H.

28. Procedimiento según la reivindicación 20, en el que R^8 es $(CH_2)_nCOR^{16}$ y R^{16} es H y el compuesto de Fórmula 3 se pone en contacto con un agente oxidante en un disolvente para formar un compuesto correspondiente de Fórmula 3 en el que R^8 es $(CH_2)_nCOR^{16}$ y R^{16} es OH.

30 29. Procedimiento según la reivindicación 20, en el que R^8 es $(CH_2)_nCOR^{16}$ y R^{16} es OH y el compuesto de Fórmula 3 se pone en contacto con cloruro de tionilo en exceso o en otro disolvente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente $0^\circ C$ a la temperatura de reflujo del disolvente durante aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 24 horas para formar un compuesto correspondiente de Fórmula 3 en el que R^8 es $(CH_2)_nCOCl$ y seguidamente se pone en contacto este último con una amina $NHR^{18}R^{19}$ en exceso o en un disolvente a temperaturas en el intervalo de aproximadamente $0^\circ C$ y la temperatura de reflujo del disolvente durante aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 24 horas para formar un compuesto correspondiente de Fórmula 3 en el que R^8 es $(CH_2)_nCONR^{18}R^{19}$.

40 30. Procedimiento según la reivindicación 20, en el que R^8 es $(CH_2)_nOR^{11}$ y R^{11} es H y el producto de Fórmula 3 se pone en contacto con cloruro de tionilo en exceso o en un disolvente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente $20^\circ C$ a la temperatura de reflujo del disolvente durante aproximadamente 0,5 - 24 horas para formar un compuesto intermedio de Fórmula 3 en el que R^8 es $(CH_2)_nCl$.

45 31. Procedimiento según la reivindicación 30, en el que el compuesto de Fórmula 3 en el que R^8 es $(CH_2)_mCl$ se pone en contacto con imidazol, 1,2,3 - triazol, 1,2,4 - triazol, tetrazol o ftalimida en presencia de una base en un disolvente a temperaturas en el intervalo de aproximadamente $55^\circ C$ a la temperatura de reflujo del disolvente durante aproximadamente 1 - 24 horas para producir un compuesto correspondiente de Fórmula 3 en el que R^8 es $(CH_2)_m$ - imidazol, $(CH_2)_m$ - triazol, $(CH_2)_m$ - tetrazol o $(CH_2)_m$ - ftalimida.

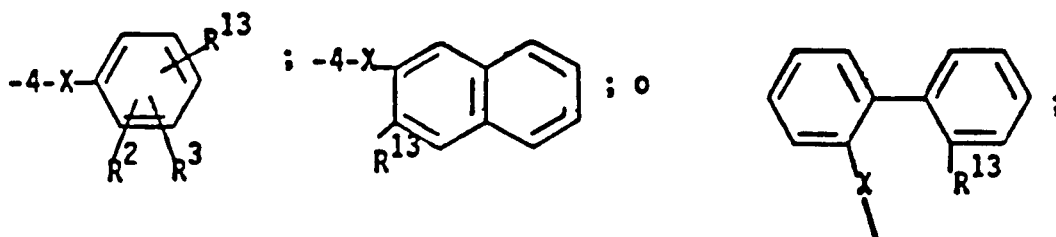
50 32. Procedimiento según la reivindicación 30, en el que el compuesto de Fórmula 3 en el que R^8 es $(CH_2)_nCl$ se pone en contacto con la sal de sodio o potasio de un mercaptano $R^{15}SH$ en un disolvente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente $25 - 100^\circ C$ durante aproximadamente 1 - 24 horas para formar un compuesto de Fórmula 3 en el que R^8 es $(CH_2)_nSR^{15}$.

55 33. Procedimiento según la reivindicación 30, en el que el compuesto de Fórmula 3 en el que R^8 es $(CH_2)_nCl$ se pone en contacto con un cianuro de metal alcalino en un disolvente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente $20 - 100^\circ C$ durante aproximadamente 1 - 24 horas para formar un compuesto de Fórmula 3 en el que R^8 es $(CH_2)_nCN$ y este último compuesto se hidroliza para proporcionar el correspondiente compuesto de Fórmula 3 en el que R^8 es $(CH_2)_nCOR^{16}$ y R^{16} es OH.

60 34. Procedimiento según la reivindicación 30, en el que el compuesto de Fórmula 3 en el que R^8 es

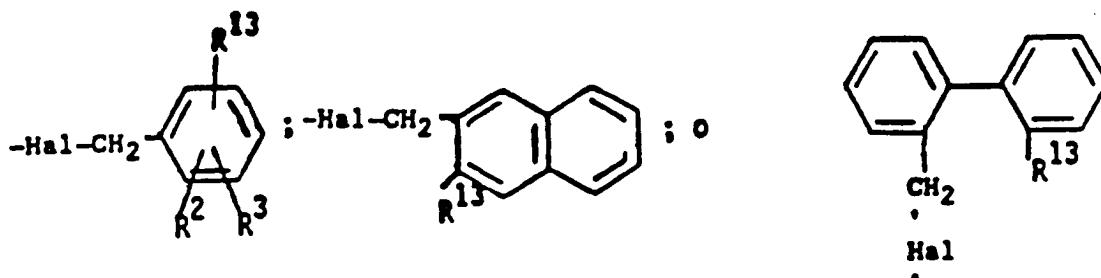
- (CH₂)_{n-1}Cl se pone en contacto con la sal de sodio o potasio de un malonato de dialquilo en un disolvente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 20 - 100°C durante aproximadamente 0,5 - 24 horas para formar un compuesto de Fórmula 3 en el que R⁸ es (CH₂)_nCH(CO₂ - alquilo)₂ y seguidamente se saponifica este último con álcali acuoso a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 25°C a la temperatura de reflujo del disolvente y seguidamente se acidifica con ácido mineral para formar un compuesto de Fórmula 3 en el que R⁸ es (CH₂)_nCH(CO₂H)₂ y seguidamente se calienta este último a aproximadamente 120°C o en ácido mineral diluido a la temperatura de reflujo para formar un producto de Fórmula 3 en el que R⁸ es (CH₂)_nCOR¹⁶ y R¹⁶ es OH.
35. Procedimiento según la reivindicación 20, en el que R⁸ es (CH₂)_nCN y el compuesto de Fórmula 3 se pone en contacto con azida de sodio y cloruro de amonio en un disolvente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 30°C y la temperatura de reflujo del disolvente durante aproximadamente 1 hora a aproximadamente 10 días para formar un compuesto de la invención en el que R⁸ es (CH₂)_n - tetrazol.
36. Procedimiento según la reivindicación 20, en el que R⁸ es - CHO y el compuesto de Fórmula 3 se pone en contacto con un metilen - fosforano (C₆H₅)₃P=CH (CH₂)_sCHR¹⁴OR¹⁵ o (C₆H₅)₃P=CH(CH₂)₆COR¹⁶ en un disolvente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 25°C a la temperatura de reflujo del disolvente durante aproximadamente 1 - 24 horas para formar un compuesto de Fórmula 3 en el que R⁸ es - CH=CH(CH₂)_s CHR¹⁴OR¹⁵ o - CH=CH(CH₂)_sCOR¹⁶, con la excepción de que R¹⁵ es H y R¹⁶ es OH, y seguidamente, de forma opcional, poner en contacto el compuesto de Fórmula 3 en el que R⁸ es - CH=CH(CH₂)_sCOR¹⁶ con un agente reductor en un disolvente a una temperatura de aproximadamente 0° - 25°C durante aproximadamente 0,5 - 24 horas para formar un producto de Fórmula 3 en el que R⁸ es - CH=CH(CH₂)_sCHR¹⁴OH.
37. Procedimiento según la reivindicación 20, en el que R⁸ es (CH₂)_mOH y el compuesto de Fórmula 3 se pone en contacto con un agente de fluoración en un disolvente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente - 30°C a 25°C durante un período de aproximadamente 0,5 - 25 horas para formar un compuesto de Fórmula 3 en el que R⁸ es (CH₂)_mF.
38. Procedimiento según la reivindicación 20, en el que el compuesto de Fórmula 3 en el que R⁸ es (CH₂)_mCl se pone en contacto con nitrato de plata en un disolvente aprótico dipolar a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 25 - 80°C durante aproximadamente 1 - 24 horas para formar un compuesto de Fórmula 3 en el que R⁸ es (CH₂)_mONO₂.
39. Procedimiento según la reivindicación 20, en el que R⁸ es (CH₂)_nOH y el compuesto de Fórmula 3 se pone en contacto con un isocianato de Fórmula R¹⁰NCO en un disolvente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 25°C a la temperatura de reflujo del disolvente durante un período de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 24 horas para formar un compuesto de Fórmula 3 en el que R⁸ es (CH₂)_nO - CONHR¹⁰.
40. Procedimiento según la reivindicación 20, en el que el compuesto en el que R⁸ es (CH₂)_nCl se pone en contacto con una amina R¹¹NH₂ en exceso de amina u otro disolvente durante un período de aproximadamente 1 - 24 horas a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0°C a la temperatura de reflujo del disolvente para formar un producto intermedio de Fórmula 3 en el que R⁸ es (CH₂)_nNHR¹¹.
41. Procedimiento según la reivindicación 20, en el que R⁸ es (CH₂)_nCl y el compuesto de Fórmula 3 se pone en contacto con una azida de metal alcalino en un disolvente aprótico a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 25 - 80°C durante aproximadamente 1 - 24 horas para formar un compuesto de la Fórmula 3 en el que R⁸ es (CH₂)_nN₃ y este último se pone en contacto con un agente reductor para formar un producto intermedio de Fórmula 3 en el que R⁸ es (CH₂)_n NH₂.
42. Procedimiento según la reivindicación 40 ó 41, en el que R⁸ es (CH₂)_nNHR¹¹ o (CH₂)_nNH₂ y el compuesto de Fórmula 3 se pone en contacto con un cloroformiato de Fórmula R¹⁰OCOCl o un derivado de sulfonilo de fórmula R¹⁰SO₂Cl, o (R¹⁰SO₂)O en un disolvente en presencia de una base a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0°C a la temperatura de reflujo de un disolvente durante aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 24 horas para formar un compuesto de Fórmula 3 en el que R⁸ es - (CH₂)_nNR¹¹CO₂R¹⁰ o - (CH₂)_nNR¹¹SO₂R¹⁰.
43. Procedimiento según la reivindicación 40 ó 41, en el que el compuesto de Fórmula 3 con R⁸ igual a - (CH₂)_n NHR¹¹ o (CH₂)_nNH₂ se pone en contacto con un isocianato o isotiocianato R¹⁰NCY en un disolvente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 25°C a la temperatura de reflujo del disolvente durante aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 24 horas para formar un compuesto de Fórmula 3 en el que R⁸ es - (CH₂)_nNR¹¹CYNHR¹⁰.

44. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que R¹ es NO₂ y R², R³, R⁶, R⁷ y R⁸ son como se definió en la reivindicación 20 en el que el compuesto de Fórmula 3 en el que R¹ es NO₂ se reduce por medio de hierro y ácido acético, cloruro estannoso o hidrógeno y paladio para proporcionar un compuesto de Fórmula 3 en el que R¹ es NH₂ y este último se hace reaccionar con un anhídrido ácido apropiado tal como anhídrido ftálico o un anhídrido ftálico sustituido en un disolvente o con un cloruro ácido apropiado tal como cloruro de ácido antranílico sustituido en presencia de un álcali acuoso o una base o con un ácido ftálico o antranílico apropiadamente sustituido en presencia de diciclohexilcarbodiimida en un disolvente para producir un compuesto de Fórmula 3 en el que R¹ es

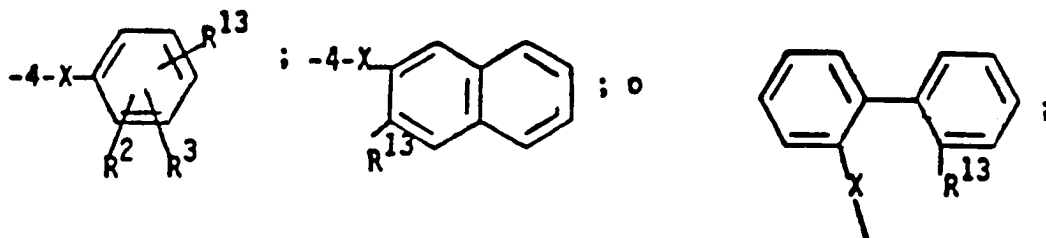


y X es NHCO.

45. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que R¹ es OCH₂C₆H₅, R² y R³ son H y R⁶, R⁷ y R⁸ con como se definió en la reivindicación 20 y el compuesto resultante de Fórmula 3 con R¹ igual a OCH₂C₆H₅ se pone en contacto con ácido trifluoroacético a temperatura de reflujo durante un período de aproximadamente 0,2 - 1 hora o con hidrógeno y paladio para formar el correspondiente compuesto de Fórmula 3 en el que R¹ es OH y este último se pone en contacto con una base a aproximadamente 25°C y un haluro de bencilo adecuado de fórmula:



para producir el correspondiente compuesto de Fórmula 3 en el que R¹ es



y X es - OCH₂ - .

46. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que R⁸ es - CHO, mediante el que el derivado de bencilo de Fórmula 2 se une al derivado de imidazol de Fórmula 1 preferentemente en el átomo de nitrógeno adyacente al átomo de carbono del anillo de imidazol al que está unido R⁸.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

NOTA INFORMATIVA: Conforme a la reserva del art. 167.2 del Convenio de Patentes Europeas (CPE) y a la Disposición Transitoria del RD 2424/1986, de 10 de octubre, relativo a la aplicación del Convenio de Patente Europea, las patentes europeas que designen a España y solicitadas antes del 7-10-1992, no producirán ningún efecto en España en la medida en que confieran protección a productos químicos y farmacéuticos como tales.

55

60

Esta información no prejuzga que la patente esté o no incluida en la mencionada reserva.
