

OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 157 895**

⑤① Int. Cl.⁷: C07D 233/90, A61K 31/415

C07D 405/12, C07D 405/14

C07D 403/10, C07F 7/18

⑫

TRADUCCION DE PATENTE EUROPEA

T3

⑧⑥ Número de solicitud europea: **92301449.2**

⑧⑥ Fecha de presentación : **21.02.1992**

⑧⑦ Número de publicación de la solicitud: **0 503 785**

⑧⑦ Fecha de publicación de la solicitud: **16.09.1992**

⑤④ Título: **Derivados de 1-bifenilimidazol, su preparación y su uso terapéutico.**

③⑩ Prioridad: **21.02.1991 JP 27098/91**
26.04.1991 JP 96588/91
06.06.1991 JP 134889/91
08.07.1991 JP 167138/91
24.07.1991 JP 184841/91
15.07.1991 JP 173972/91

④⑤ Fecha de la publicación de la mención BOPI:
01.09.2001

④⑤ Fecha de la publicación del folleto de patente:
01.09.2001

⑦③ Titular/es: **Sankyo Company Limited**
5-1, Nihonbashi Honcho 3-chome, Chuo-ku
Tokyo, JP

⑦② Inventor/es: **Yanagisawa, Hiroaki;**
Shimoji, Yasuo;
Fujimoto, Koichi;
Kanazaki, Takuro;
Anemiya, Yoshiya;
Koike, Hiroyuki y
Sada, Toshio

⑦④ Agente: **Manresa Val, Manuel**

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

DESCRIPCION

Derivados de 1-bifenilimidazol, su preparación y su uso terapéutico.

5 La presente invención proporciona una serie de nuevos derivados de 1-(bifenilmetil)imidazol que poseen una valiosa actividad hipotensiva, y que, por lo tanto, pueden ser usados en el tratamiento y profilaxis de la hipertensión, incluyendo enfermedades cardíacas y del sistema circulatorio. También proporcionamos métodos y composiciones que usan estos compuestos, así como los procesos para su preparación.

10 Es bien sabido que el sistema renina-angiotensina proporciona uno de los mecanismos importantes para el mantenimiento la homeostasis de la presión sanguínea en los animales vivos. Este sistema se activa cuando baja la presión sanguínea o disminuye la concentración de ion sodio de los fluidos corporales. Como resultado, se activan la enzima renina y la enzima convertidora de angiotensina (en lo que sigue abreviada, como es convencional, como "ACE", *angiotensin converting enzyme*) que actúan sobre el
15 angiotensinógeno. Éste es descompuesto primeramente por la renina para producir angiotensina I (en lo que sigue abreviada como "AI"). Entonces esta AI es convertida por la ACE en angiotensina II (en lo que sigue abreviada como "AII"). Como la AII induce fuertes contracciones de los vasos sanguíneos y acelera la secreción de aldosterona, la activación del sistema resulta en una elevación de la presión sanguínea. Los inhibidores o supresores del sistema renina-angiotensina, como los inhibidores de la renina, los inhibidores
20 de la ACE y los antagonistas de la AII, dilatan los vasos sanguíneos, provocando una disminución de la presión sanguínea y mejorando la función circulatoria, lo cual es la base del uso de estos agentes en el tratamiento de enfermedades cardíacas.

Hasta ahora solo los inhibidores de la ACE son usados clínicamente, aunque los inhibidores de la
25 renina y los antagonistas de la AII están siendo investigados para tal uso. De éstos, algunos antagonistas peptídicos de la AII, como la saralasin, son conocidos desde hace muchos años, mientras ciertos antagonistas de tipo no peptídico han sido descubiertos recientemente (por ejemplo, los compuestos dados a conocer en las Publicaciones de Patente Europea N° 28 833, 28 834, 245 637, 253 310, 323 841, 324 377, 380 959, 399 732, 399 731, 400 835 y 401030, en J. Med.Chem. 1990, 33, 1330-1336, J.Med.Chem.
30 1991, 34, 2410-2414 y J.Med.Chem. 1991, 34, 2525-2547, en Publicaciones de Patente Internacional WO 91/12002 y WO 91/14367 y en la Solicitud de Patente Japonesa Kokai N° Sho 57-98270). De éstos, la técnica más reciente se cree que son las Publicaciones de Patente Europea N° 253 310 y 324 377.

La Publicación de Patente Europea N° 253 310 da a conocer una serie de derivados 1-fenil-, 1-fenil-
35 ó 1-bencil-imidazol de los que se dice que tienen la capacidad de inhibir la actividad de la AII. Dentro de los compuestos expuestos en esta técnica se incluyen una serie de derivados de 1-bifenil-metil-imidazol, los cuales, no obstante, difieren de los compuestos de la presente invención en la naturaleza del sustituyente en las posiciones 4-o 5-del anillo de imidazol.

40 La Publicación de Patente Europea N° 324 377 también da a conocer una serie de tales compuestos. Sin embargo, se cree que las actividades de todos ellos, incluyendo los de las Publicaciones de Patente Europea N° 253 310 y 324 377, no son suficientemente buenas, y por ello se buscan antagonistas de AII más potentes para obtener mejores resultados clínicos.

45 Hemos descubierto una serie limitada de derivados del ácido 1-(bifenilmetil)imidazol-5-carboxílico que tienen una excelente actividad antagonista del receptor AII, y los cuales, por lo tanto, son útiles como fármacos anti-hipertensivos y para la terapia y profilaxis de las enfermedades cardíacas.

Así pues, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I):

50

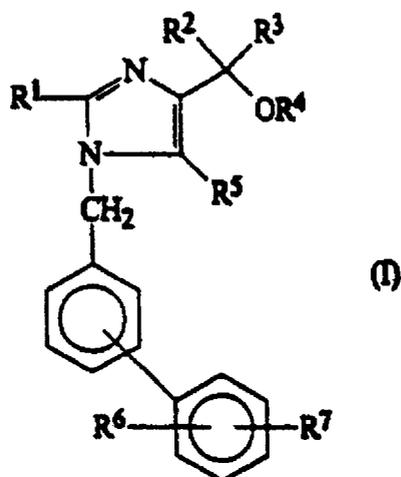
55

60

5

10

15



20 en la cual:

R^1 representa un grupo alquilo que tiene de 2 a 5 átomos de carbono o un grupo alquenoilo que tiene de 3 a 5 átomos de carbono;

25 R^2 y R^3 son iguales o diferentes y cada uno representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono;

R^4 representa:

30 un átomo de hidrógeno,

un grupo metilo o un grupo etilo,

un grupo alcanoílo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono,

35 un grupo alquenoílo que tiene de 3 a 5 átomos de carbono,

un grupo benzoílo, o

un grupo alcoxycarbonilo que tiene de 2 a 5 átomos de carbono;

40

R^5 representa un grupo de fórmula $-COOR^{5a}$ o un grupo de fórmula $-CONR^8R^9$, en el cual:

R^{5a} representa

45 un átomo de hidrógeno,

un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono,

un grupo bencilo

50

un grupo alcanoiloxialquilo, en el cual la parte alcanoilica tiene de 1 a 5 átomos de carbono, y la parte alquílica es un grupo metilo o etilo,

un grupo cicloalcanoiloxialquilo, en el cual la parte cicloalcanoilica tiene 6 ó 7 átomos de carbono, y la parte alquílica es un grupo metilo o etilo,

55

un grupo alcoxycarboniloxialquilo, en el cual la parte alcoxílica tiene de 1 a 4 átomos de carbono, y la parte alquílica es un grupo metilo o etilo,

60

un grupo cicloalcoxycarboniloxialquilo, en el cual la parte cicloalcoxílica tiene 5 ó 6 átomos de carbono, y la parte alquílica es un grupo metilo o etilo,

un grupo [5-(fenil-, metil- ó etil-)-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il]metilo, o

un grupo ftalidilo;

R^8 y R^9 son iguales o diferentes y cada uno representa:

5 un átomo de hidrógeno,

un grupo metilo,

un grupo etilo, o

10 un grupo metilo o etilo el cual está sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de entre grupos carboxilo, grupos metoxicarbonilo y grupos etoxicarbonilo;

o R^8 y R^9 representan juntos un grupo alquileo no sustituido que tiene 4 ó 5 átomos de carbono o un grupo alquileo sustituido que tiene 4 ó 5 átomos de carbono y que está sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de entre grupos carboxilo, grupos metoxicarbonilo y grupos etoxicarbonilo;

20 R^6 representa un átomo de hidrógeno, o bien un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo metoxi, un grupo etoxi, un átomo de flúor o un átomo de cloro en la posición 6 del anillo de benceno;

R^7 representa un grupo carboxilo o un grupo tetrazol-5-ilo en las posiciones 2 ó 3 del anillo de benceno;

25 el anillo de benceno que soporta los sustituyentes representados por R^6 y R^7 está en la posición 4 del grupo bencilo al cual está unido;

y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables.

30 La invención también proporciona una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de la hipertensión, que comprende una cantidad efectiva de una mezcla de agentes anti-hipertensivos con un vehículo de soporte o diluyente farmacéuticamente aceptable, en la cual el agente anti-hipertensivo es al menos un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables.

35 Además la invención facilita compuestos de fórmula (I) y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables para el uso en un método de terapia, y más aún, proporciona el uso de compuestos de fórmula (I) y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de la hipertensión en mamíferos, por ejemplo seres humanos.

40 Además la invención provee de procesos para la preparación de compuestos de fórmula (I) y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables, los cuales se describen con detalle más adelante.

45 En los compuestos de la presente invención, R^2 o R^3 es un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, pudiendo ser un grupo de cadena lineal o ramificada, mientras que R^1 es un grupo alquilo que tiene de 2 a 5 átomos de carbono, pudiendo ser también un grupo de cadena lineal o ramificada; algunos ejemplos incluyen los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo, t-pentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo y 1-etilpropilo. Preferentemente R^1 representa un grupo de cadena lineal, es decir, un grupo etilo, propilo o butilo. Cada R^2 y R^3 , que pueden ser iguales o diferentes, representa preferentemente un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo o t-butilo, preferiblemente un grupo metilo o etilo cuando R^5 representa un grupo carboxilo, o un grupo isopropilo o t-butilo cuando R^5 representa un grupo de fórmula $-\text{CONR}^8\text{R}^9$.

50 Donde R^1 representa un grupo alquenoilo, éste puede ser un grupo alquenoilo de 3 a 5 átomos de carbono de cadena lineal o ramificada. Ejemplos de tales grupos incluyen: 1-propenilo, 2-propenilo, 1-metil-2-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 2-etil-2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 1-metil-2-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 3-butenilo, 1-metil-3-butenilo, 2-metil-3-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo y 4-pentenilo. Preferentemente R^1 representa un grupo de cadena lineal o ramificada de 3 ó 4 átomos de carbono, preferiblemente un grupo 1-propenilo ó 1-butenilo.

60 R^4 puede representar un grupo alcanóilo de cadena lineal o ramificada y de 1 a 5 átomos de carbono. Ejemplos de tales grupos incluyen formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, pivalóilo, valerilo y isovalerilo, de entre los cuales se prefieren los grupos formilo y acetilo.

Donde R⁴ representa un grupo alquenoílo, éste puede tener de 3 a 5 átomos de carbono, y algunos ejemplos incluyen los grupos acrilóilo, metacrilóilo, crotonóilo, 3-metil-2-butenóilo y 2-metil-2-butenóilo, especialmente (E)-2-metil-2-butenóilo.

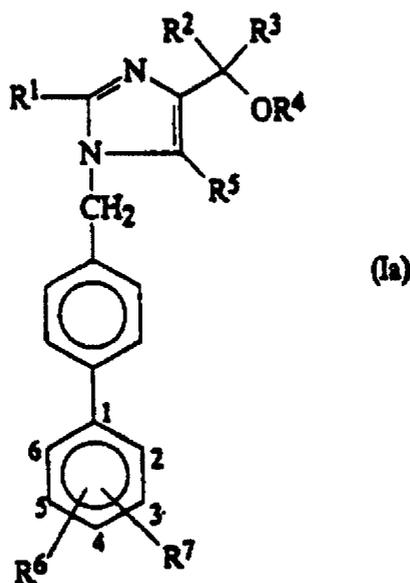
5 Donde R⁴ representa un grupo alcoxicarbonilo, la parte alcóxica tiene de 1 a 4 átomos de carbono, es decir, que el grupo en total tiene de 2 a 5 átomos de carbono; ejemplos de tales grupos incluyen metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, t-butoxicarbonilo y pentiloxicarbonilo, de los cuales se prefieren los grupos metoxicarbonilo y etoxicarbonilo.

10 R⁵ representa un grupo de fórmula -COOR^{5a} o un grupo de fórmula -CONR⁸R⁹. Cuando representa un grupo de fórmula -CONR⁸R⁹, R⁸ o R⁹ representan un grupo alquilo, que puede ser un grupo metilo o etilo no sustituidos o un grupo metilo o etilo el cual está sustituido por al menos uno de los sustituyentes seleccionados de entre grupos carboxilo, grupos metoxicarbonilo y grupos etoxicarbonilo.

15 Donde R⁸ y R⁹ representan juntos un grupo alquileo, éste tiene de 4 a 5 átomos de carbono y puede ser sustituido o no sustituido y de cadena lineal o ramificada. Ejemplos de grupos no sustituidos incluyen grupos etilileno, tetrametileno y pentametileno. En tales casos, el grupo de fórmula -NR⁸R⁹ es un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno de 5 ó 6 átomos (uno de ellos siendo el átomo de nitrógeno),
 20 por ejemplo los grupos 1-pirrolidinilo o piperidino, respectivamente. Cuando el grupo es sustituido, puede serlo por uno o más sustituyentes seleccionados de entre los grupos carboxilo, metoxicarbonilo y etoxicarbonilo.

Donde R⁵ representa un grupo carboxilo (es decir, R^{5a} representa un átomo de hidrógeno), el compuesto es un ácido carboxílico y puede, por lo tanto, formar ésteres, en los cuales el grupo carboxilo es reemplazado por un grupo de fórmula -COOR^{5a} en el cual R^{5a} representa un residuo éster tal como se ha definido anteriormente (es decir, R^{5a} representa un grupo distinto a un átomo de hidrógeno). También puede formar sales, ejemplos de lo cual se han dado anteriormente con relación a R⁷.

30 El anillo de benceno que soporta los sustituyentes representados por R⁶ y R⁷ está en la posición 4 del grupo bencilo al cual se une, es decir, los compuestos tienen la fórmula (Ia):



R⁶ representa un átomo de hidrógeno, o un grupo metilo, etilo, metoxi o etoxi o un átomo de flúor o de cloro en la posición 6 del anillo de benceno.

60 R⁷ puede representar un grupo carboxilo o un grupo tetrazol-5-ilo. Cuando representa un grupo carboxilo, los compuestos resultantes pueden formar sales o ésteres. No existe ninguna restricción en particular sobre estas sales o ésteres, mientras que, cuando estén destinadas para uso terapéutico, sean farmacéuticamente aceptables, es decir, no deberían tener una toxicidad aumentada, o aumentada de

manera inaceptable, o una actividad reducida, o reducida de manera inaceptable, respecto al ácido de origen. Cuando estén destinadas a usos no terapéuticos, por ejemplo como intermedios para la preparación de compuestos con una posible mayor actividad, esta restricción no se aplica. Ejemplos de tales sales incluyen: sales con metales alcalinos, como sodio, potasio o litio; sales con metales alcalinotérreos, como bario o calcio; sales con otros metales, como magnesio y aluminio; sales básicas orgánicas, como las sales con guanidina, trietilamina, diciclohexilamina; y sales con aminoácidos básicos, como lisina o arginina. Ejemplos de grupos ésteres pueden ser como los que siguen a continuación. Es bien sabido en este campo que al incorporar ciertos ésteres en los compuestos, se les confieren ciertas ventajas, por ejemplo una más fácil o mejor absorción in vivo, y, si se desea, tales ésteres pueden ser usados en la presente invención.

Ejemplos de tales ésteres incluyen:

grupos alquilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, como aquellos ejemplificados anteriormente con relación a R^1 y los grupos 4-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2-metilpentilo, 1-metilpentilo, 3,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 2-etilbutilo, hexilo e isohexilo.

grupos haloalquilo que tienen de 1 a 6, preferiblemente de 1 a 4, átomos de carbono, en los cuales la parte alquílica puede ser como se ha ejemplificado anteriormente con relación a R^1 , por ejemplo los grupos trifluorometilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-cloroetilo, 2-fluoroetilo, 2-iodoetilo, 4-fluorobutilo, 3-cloropropilo y 6-iodohexilo, de los cuales se prefieren los grupos 2,2,2-tricloroetilo y 2-cloroetilo;

grupos hidroxialquilo que tienen de 1 a 6, preferiblemente de 1 a 4, átomos de carbono, en los cuales la parte alquílica puede ser tal como se ha ejemplificado previamente con relación a los grupos alquilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo los grupos 2-hidroxietilo, 2,3-dihidroxi-propilo, 3-hidroxi-propilo, 3,4-dihidroxi-butilo y 4-hidroxi-butilo, de los cuales se prefiere el grupo 2-hidroxietilo;

grupos alcoxialquilo y alcoxialcoxialquilo en los cuales las partes alcoxi y alquílica tienen cada una de 1 a 6, preferiblemente de 1 a 4, átomos de carbono, y pueden ser tal como se ha ejemplificado anteriormente con relación a sustituyentes (b) y los anteriores grupos alquilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, respectivamente, por ejemplo los grupos metoximetilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo y 2-metoxietoximetilo, de los cuales se prefiere el grupo metoximetilo;

grupos fenacilo y fenacilo que estén sustituidos por uno o más de los sustituyentes (b), tal como se han definido y se ha ejemplificado anteriormente, de los cuales se prefiere el grupo fenacilo no sustituido;

dichos sustituyentes (b) se seleccionan de entre los grupos nitro, ciano, átomos de halógeno, grupos arilo carbocíclicos no sustituidos que tienen de 6 a 10 átomos en el anillo, grupos alquilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, grupos alcoxi que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, grupos carboxilo, grupos alcóxycarbonilo en los cuales la parte alcóxílica tiene de 1 a 6 átomos de carbono y grupos alquilenedioxi y alquilenedioxi que tienen de 1 a 3 átomos de carbono;

grupos alcóxycarbonilalquilo, como el grupo metoxi-carbonilmetilo;

grupos cianoalquilo que tienen de 1 a 6, preferiblemente de 1 a 4, átomos de carbono, en los cuales la parte alquílica pueda ser tal como se ha ejemplificado anteriormente con relación a los grupos alquilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo los grupos 2-cianoetilo y cianometilo;

grupos alquiltioalquilo en los cuales cada parte alquilo tiene de 1 a 6, preferiblemente de 1 a 4, átomos de carbono, y puede ser tal como se ha ejemplificado anteriormente con relación a los grupos alquilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo los grupos metiltiometilo y etiltiometilo;

grupos ariltioalquilo en los cuales la parte alquílica tiene de 1 a 6, preferiblemente de 1 a 4, átomos de carbono, y puede ser tal como se ejemplifica anteriormente con relación a los grupos alquilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, y el arilo es un grupo carbocíclico aromático que tiene de 6 a 14 (preferiblemente de 6 a 10, y más preferiblemente 6 ó 10) átomos en el anillo y que sea no sustituido o esté sustituido por al menos uno de los sustituyentes(b), definidos y ejemplificados anteriormente con relación a un grupos fenacilo; ejemplos de los grupos arilo incluyen los grupos fenilo, naftilo, fenantrenilo, antraceno, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2-etilfenilo, 3-propilfenilo, 4-etilfenilo, 2-butilfenilo, 3-pentilfenilo, 4-pentilfenilo, 3,5-dimetilfenilo, 2,5-

5 dimetilfenilo, 2,6-dimetil-fenilo, 2,4-dimetilfenilo, 3,5-dibutilfenilo, 2,5-dipentilfenilo, 2,6-dipropil-4-metilfenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2-etoxifenilo, 3-propoxifenilo, 4-etoxifenilo, 2-butoxifenilo, 3-pentiloxifenilo y 4-pentiloxifenilo, de los cuales se prefieren el fenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo y 4-metoxifenilo. Un ejemplo de los grupos ariltioalquilo es el grupo feniltiometilo;

10 grupos alquilsulfonilalquilo en los cuales cada alquilo tiene de 1 a 6, preferiblemente de 1 a 4, átomos de carbono, y puede ser tal como se ha ejemplificado anteriormente con relación a los grupos alquilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono y pueden ser no sustituidos o estar sustituidos por uno o más átomos halógenos, por ejemplo los grupos 2-(metanosulfonil)etilo ó 2-(trifluorometanosulfonil)etilo;

15 grupos arilsulfonilalquilo en los cuales el alquilo tiene de 1 a 6, preferiblemente de 1 a 4, átomos de carbono, y puede ser tal como se ha ejemplificado anteriormente con relación a los grupos alquilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, y el arilo puede ser tal como se ha definido e ejemplificado anteriormente con relación al ariltioalquilo, por ejemplo los grupos 2-(bencenosulfonil)etilo y 2-(p-toluenosulfonil)etilo;

grupos arilo como aquellos ejemplificados anteriormente con relación a los grupos ariltioalquilo;

20 grupos aralquilo en los cuales la parte alquímica tiene de 1 a 6 (preferiblemente de 1 a 4, aún más preferiblemente 1 ó 2, y mejor 1) átomos de carbono y la parte arílica es un grupo carbocíclico aromático que tiene de 6 a 14 (preferiblemente de 6 a 10, y más preferiblemente 6 ó 10) átomos en el anillo y que son no sustituidos o están sustituidos por al menos uno de los sustituyentes (b), definidos y ejemplificados anteriormente. Ejemplos específicos de los grupos alquilo que pueden formar la parte alquímica se han dado anteriormente con relación a los grupos alquilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, y ejemplos específicos de grupos arilo que pueden formar la parte arílica se han dado anteriormente con relación a los grupos ariltio. Ejemplos de tales grupos aralquilo incluyen los grupos bencilo, 1-y 2-naftilmetilo, indenilmetilo, fenantrenilmetilo, antracenilmetilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, 1-feniletilo, fenetilo, 1-naftiletilo, 2-naftiletilo, 1-fenilpropilo, 2-fenilpropilo, 3-fenilpropilo, 1-naftilpropilo, 2-naftilpropilo, 3-naftilpropilo, 1-fenilbutilo, 2-fenilbutilo, 3-fenilbutilo, 4-fenilbutilo, 1-naftilbutilo, 2-naftilbutilo, 3-naftilbutilo, 4-naftilbutilo, 1-fenilpentilo, 2-fenilpentilo, 3-fenilpentilo, 4-fenilpentilo, 5-fenilpentilo, 1-naftilpentilo, 2-naftilpentilo, 3-naftilpentilo, 4-naftilpentilo, 5-naftilpentilo, 1-fenilhexilo, 2-fenilhexilo, 3-fenilhexilo, 4-fenilhexilo, 5-fenilhexilo, 6-fenilhexilo, 1-naftilhexilo, 2-naftilhexilo, 3-naftilhexilo, 4-naftilhexilo, 5-naftilhexilo y 6-naftilhexilo. En aquellos casos donde el grupo aralquilo contiene un grupo naftilo, éste puede ser un grupo 1-o 2-naftilo. De estos grupos aralquilo, preferimos aquellos grupos en los cuales la parte alquímica tiene de 1 a 4 átomos de carbono, siendo el grupo bencilo el más preferido. Estos grupos pueden estar no sustituidos o puede estar sustituidos por uno o más de los sustituyentes (b), definidos y ejemplificados anteriormente. Ejemplos de los grupos sustituidos incluyen aquellos grupos no sustituidos ejemplificados anteriormente en los cuales se reemplaza la parte arílica por uno de los grupos sustituido presentados antes. De todas formas, se prefieren los grupos no sustituidos;

45 grupos de fórmula $-\text{SiR}^d\text{R}^e\text{R}^f$ (en los cuales 1, 2 ó 3 de los grupos representados por R^d , R^e y R^f son grupos alquilo iguales o diferentes que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, y 2, 1 o ninguno de los grupos representados por R^d , R^e y R^f son grupos arilos iguales o diferentes, tal como se ha definido anteriormente, las partes alquímica y arílica pueden ser cualquiera de los grupos ejemplificados anteriormente con relación a los grupos alquilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono y ariltioalquilo, preferiblemente los grupos metilo, etilo, t-butilo y fenilo. Ejemplos de tales grupos sililo incluyen los grupos trimetilsililo, trietilsililo, isopropildimetilsililo, t-butildimetilsililo, metildiisopropilsililo, metildi-t-butilsililo, triisopropilsililo, difenilmetilsililo, difenilbutilsililo, difenilisopropilsililo y fenildiisopropilsililo, de los cuales se prefieren los grupos trimetilsililo, t-butildimetilsililo y difenilmetilsililo;

55 grupos alcanoiloxialquilo en los cuales tanto el alcanoiló como la parte alquímica tienen de 1 a 6 átomos de carbono y pueden ser tal como se ha ejemplificado anteriormente con relación a los grupos alquilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono y R^4 , respectivamente, y preferentemente la parte alcanoilóica tiene de 1 a 5 átomos de carbono y la parte alquímica tiene de 1 a 4 átomos de carbono, y aún más preferiblemente la parte alcanoilóica tiene de 2 a 5 átomos de carbono y la parte alquímica tiene 1 ó 2 átomos de carbono; ejemplos de tales grupos alcanoiloxialquilo incluyen los grupos formiloximetilo, acetoximetilo, propioniloximetilo, butiriloximetilo, pivaloiloximetilo, valeriloximetilo, isovaleriloximetilo, hexanoiloximetilo, 1-(formiloxi)etilo, 1-(acetoxi)etilo, 1-(propioniloxi)etilo,

1-(butiriloxi)etilo, 1-(pivaloiloxi)etilo, 1-(valeriloxi)etilo, 1-(isovaleriloxi)etilo, 1-(hexanoiloxi)etilo, 2-(formiloxi)etilo, 2-(acetoxi)etilo, 2-(propioniloxi)etilo, 2-(butiriloxi)etilo, 2-(pivaloiloxi)etilo, 2-(valeriloxi)etilo, 2-(isovaleriloxi)etilo, 2-(hexanoiloxi)etilo, 1-(formiloxi)propilo, 1-(acetoxi)propilo, 1-(propioniloxi)propilo, 1-(butiriloxi)propilo, 1-(pivaloiloxi)propilo, 1-(valeriloxi)propilo, 1-(isovaleriloxi)propilo, 1-(hexanoiloxi)propilo, 1-(acetoxi)butilo, 1-(propioniloxi)butilo, 1-(butiriloxi)butilo, 1-(pivaloiloxi)butilo, 1-(acetoxi)pentilo, 1-(propioniloxi)pentilo, 1-(butiriloxi)pentilo, 1-(pivaloiloxi)pentilo y 1-(pivaloiloxi)hexilo, preferiblemente los grupos formiloximetilo, acetoximetilo, propioniloximetilo, butiriloximetilo, pivaloiloximetilo, 1-(formiloxi)etilo, 1-(acetoxi)etilo, 1-(propioniloxi)etilo, 1-(butiriloxi)etilo y 1-(pivaloiloxi)etilo, y aún más preferiblemente los grupos acetoximetilo, propioniloximetilo, butiriloximetilo, pivaloiloximetilo, 1-(acetoxi)etilo, 1-(propioniloxi)etilo, 1-(butiriloxi)etilo y 1-(pivaloiloxi)etilo, siendo los más preferidos pivaloiloximetilo y 1-(pivaloiloxi)etilo;

grupos cicloalcanoiloxialquilo en los cuales la parte cicloalquímica tiene 5 ó 6 átomos de carbono y la parte alquímica tiene de 1 a 6 átomos de carbono; preferiblemente la parte alquímica tiene de 1 a 4 átomos de carbono y más preferiblemente 1 ó 2 átomos de carbono; ejemplos de tales grupos cicloalcanoiloxialquilo incluyen los grupos ciclopentanoiloximetilo, ciclohexanoiloximetilo, 1-(ciclopentanoiloxi)etilo, 1-(ciclohexanoiloxi)etilo, 1-(ciclopentanoiloxi)propilo, 1-(ciclohexanoiloxi)propilo, 1-(ciclopentanoiloxi)butilo y 1-(ciclohexanoiloxi)butilo, preferiblemente los grupos ciclopentanoiloximetilo, ciclohexanoiloximetilo, 1-(ciclopentanoiloxi)etilo, y 1-(ciclohexanoiloxi)etilo;

grupos alcoxicarboniloxialquilo en los cuales tanto la parte alcoxílica como la parte alquímica tienen de 1 a 6 átomos de carbono tal como se ha ejemplificado anteriormente con relación a los sustituyentes (b) y a los grupos alquilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, respectivamente, y preferiblemente tanto la parte alcoxílica como la parte alquímica tienen de 1 a 4 átomos de carbono, y más preferiblemente la parte alcoxílica tiene de 1 a 4 átomos de carbono y la parte alquímica tiene 1 ó 2 átomos de carbono; ejemplos de tales grupos alcoxicarboniloxialquilo incluyen los grupos metoxicarboniloximetilo, etoxicarboniloximetilo, propoxicarboniloximetilo, isopropoxicarboniloximetilo, butoxicarboniloximetilo, isobutoxicarboniloximetilo, pentiloxicarboniloximetilo, hexiloxicarboniloximetilo, 1-(metoxicarboniloxi)etilo, 1-(etoxicarboniloxi)etilo, 1-(propoxicarboniloxi)etilo, 1-(isopropoxicarboniloxi)etilo, 1-(butoxicarboniloxi)etilo, 1-(isobutoxicarboniloxi)etilo, 1-(pentiloxicarboniloxi)etilo, 1-(hexiloxicarboniloxi)etilo, 2-(metoxicarboniloxi)etilo, 2-(etoxicarboniloxi)etilo, 2-(propoxicarboniloxi)etilo, 2-(isopropoxicarboniloxi)etilo, 2-(butoxicarboniloxi)etilo, 2-(isobutoxicarboniloxi)etilo, 2-(pentiloxicarboniloxi)etilo, 2-(hexiloxicarboniloxi)etilo, 1-(metoxicarboniloxi)propilo, 1-(etoxicarboniloxi)propilo, 1-(propoxicarboniloxi)propilo, 1-(isopropoxicarboniloxi)propilo, 1-(butoxicarboniloxi)propilo, 1-(isobutoxicarboniloxi)propilo, 1-(pentiloxicarboniloxi)propilo, 1-(hexiloxicarboniloxi)propilo, 1-(metoxicarboniloxi)butilo, 1-(etoxicarboniloxi)butilo, 1-(propoxicarboniloxi)butilo, 1-(isopropoxicarboniloxi)butilo, 1-(butoxicarboniloxi)butilo, 1-(isobutoxicarboniloxi)butilo, 1-(metoxicarboniloxi)pentilo, 1-(etoxicarboniloxi)pentilo, 1-(metoxicarboniloxi)hexilo y 1-(etoxicarboniloxi)hexil, preferiblemente los grupos metoxicarboniloximetilo, etoxicarboniloximetilo, propoxicarboniloximetilo, isopropoxicarboniloximetilo, butoxicarboniloximetilo, isobutoxicarboniloximetilo, 1-(metoxicarboniloxi)etilo, 1-(etoxicarboniloxi)etilo, 1-(propoxicarboniloxi)etilo, 1-(isopropoxicarboniloxi)etilo, 1-(butoxicarboniloxi)etilo, 1-(isobutoxicarboniloxi)etilo, 1-(metoxicarboniloxi)propilo, 1-(etoxicarboniloxi)propilo, 1-(propoxicarboniloxi)propilo, 1-(isopropoxicarboniloxi)propilo, 1-(butoxicarboniloxi)propilo, 1-(isobutoxicarboniloxi)propilo, 1-(metoxicarboniloxi)butilo, 1-(etoxicarboniloxi)butilo, 1-(propoxicarboniloxi)butilo, 1-(isopropoxicarboniloxi)butilo, 1-(butoxicarboniloxi)butilo, 1-(isobutoxicarboniloxi)butilo, más preferiblemente los grupos metoxicarboniloximetilo, etoxicarboniloximetilo, propoxicarboniloximetilo, isopropoxicarboniloximetilo, butoxicarboniloximetilo, isobutoxicarboniloximetilo, 1-(metoxicarboniloxi)etilo, 1-(etoxicarboniloxi)etilo, 1-(propoxicarboniloxi)etilo, 1-(isopropoxicarboniloxi)etilo, 1-(butoxicarboniloxi)etilo y 1-(isobutoxicarboniloxi)etilo y aún más preferiblemente los grupos metoxicarboniloximetilo, etoxicarboniloximetilo, isopropoxicarboniloximetilo, 1-(metoxicarboniloxi)etilo, 1-(etoxicarboniloxi)etilo y 1-(isopropoxicarboniloxi)etilo;

grupos cicloalcoxicarboniloxialquilo en los cuales la parte cicloalquímica tiene 5 ó 6 átomos de carbono y la parte alquímica tiene de 1 a 6 átomos de carbono; preferiblemente la parte alquímica tiene de 1 a 4 átomos de carbono y más preferiblemente 1 ó 2 átomos de carbono; ejemplos de tales grupos cicloalcoxicarboniloxialquilo incluyen los grupos ciclopentoxicarboniloximetilo, ciclohexiloxicarboniloximetilo, 1-(ciclopentiloxicarboniloxi)etilo, 1-(ciclohexiloxicarboniloxi)etilo, 1-(ciclopentiloxicarboniloxi)propilo, 1-(ciclohexiloxicarboniloxi)propilo, 1-(ciclopentiloxicarboniloxi)butilo y 1-(ciclohexiloxicarboniloxi)butilo, preferiblemente los grupos ciclopentiloxicarboniloxi-

ES 2 157 895 T3

metilo, ciclohexiloxicarboniloximetilo, 1-(ciclopentoxicarboniloxi)etilo y 1-(ciclohexiloxicarboniloxi)etilo;

5 grupos [5-(aril- o alquil-)-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il]metilo en los cuales la parte alquímica tiene de 1 a 6 átomos de carbono y puede ser tal como se ha ejemplificado anteriormente con relación a los grupos alquilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, y la parte arílica es tal como se ha definido e ejemplificado anteriormente con relación a los grupos ariltioalquilo (y es preferiblemente un grupo fenilo sustituido o no sustituido); preferiblemente la parte alquímica tiene de 1 a 4 átomos de carbono y más preferiblemente 1 ó 2 átomos de carbono; ejemplos de tales grupos [5-(aril- o alquil-)-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il]metilo incluyen los grupos (5-fenil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo, [5-(4-metilfenil)-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il]metilo, [5-(4-metoxifenil)-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il]metilo, [5-(4-clorofenil)-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il]metilo, [5-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il]metilo, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo, (5-etil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo, (5-propil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo, (5-isopropil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo y (5-butil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo, preferiblemente los grupos (5-fenil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metil y (5-etil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo y más preferiblemente el grupo (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metil; y

20 grupos ftalidilo.

Los residuos éster preferidos son, por ejemplo:

grupos alquilo C_1 - C_4 ;

25 grupos fenilo, naftilo y grupos fenilo sustituidos que tienen uno o más, preferiblemente de 1 a 3, sustituyentes metilo, etilmetoxi, etoxi, fluoro y cloro, los cuales, en el caso de 2 ó 3 sustituyentes, pueden ser iguales o diferentes;

30 grupos bencilo, difenilmetilo y α - y β - naftilmetilo, y grupos bencilo sustituidos que tienen uno o más, preferiblemente de 1 a 3, sustituyentes metilo, etilo, metoxi, etoxi, fluoro y cloro, los cuales, en el caso de 2 ó 3 sustituyentes, pueden ser iguales o diferentes;

35 grupos de fórmula $SiR^dR^eR^f$ en el cual 1, 2 ó 3 de los grupos representados por R^d , R^e y R^f son grupos alquilo iguales o diferentes que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, y 2, 1 o ninguno de ellos son grupos fenilo;

grupos alcanoiloxialquilo en los cuales el grupo alcanóilo tiene de 1 a 5 átomos de carbono y el grupo alquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono;

40 grupos cicloalcanoiloxialquilo en el cual la parte cicloalquímica tiene 5 ó 6 átomos de carbono y la parte alquímica tiene de 1 a 4 átomos de carbono;

45 grupos alcoxycarboniloxialquilo en los cuales tanto la parte alcoxílica como la parte alquímica tienen de 1 a 4 átomos de carbono;

grupos cicloalcoxycarboniloxialquilo en los cuales la parte cicloalquímica tiene 5 ó 6 átomos de carbono y la parte alquímica tiene de 1 a 4 átomos de carbono;

50 grupos [5-(fenil o alquil-)-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il]metilo en los cuales la parte alquímica tiene de 1 a 4 átomos de carbono; y

grupos ftalidilo.

55 Los residuos éster preferidos son, por ejemplo,

grupos alquilo C_1 - C_4 ;

el grupo bencilo;

60 grupos alcanoiloxialquilo en los cuales la parte alcanóilica tiene de 1 a 5 átomos de carbono y la parte alquímica tiene 1 ó 2 átomos de carbono;

grupos cicloalcanoiloxialquilo en los cuales la parte cicloalquímica tiene de 5 a 6 átomos de carbono y la parte alquímica tiene 1 ó 2 átomos de carbono;

5 grupos alcoxicarboniloxialquilo en los cuales la parte alcoxílica tiene de 1 a 4 átomos de carbono y la parte alquímica tiene 1 ó 2 átomos de carbono;

grupos cicloalcoxycarboniloxialquilo en los cuales la parte cicloalquímica tiene 5 ó 6 átomos de carbono y la parte alquímica tiene 1 ó 2 átomos de carbono;

10 grupos [5-(fenil o alquil-)-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il]metilo en los cuales la parte alquímica tiene 1 ó 2 átomos de carbono; y

grupos ftalidilo.

15 Los residuos éster más preferidos son, por ejemplo, los grupos pivaloiloximetilo, etoxicarboniloximetilo, 1-(etoxicarboniloxi)etilo, isopropoxycarboniloximetilo, (1-isopropoxycarboniloxi)etilo, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo y grupos ftalidilo.

20 Preferiblemente R^7 representa un grupo carboxilo o un grupo tetrazol-5-il, y, donde R^7 representa un grupo carboxilo, las sales de estos compuestos también pueden ser preferiblemente utilizadas. R^7 está en la posición 2-o 3- del grupo fenilo, y más preferiblemente en la posición 2-.

25 Los compuestos de la presente invención contienen necesariamente al menos un átomo de nitrógeno básico en el anillo de imidazol y pueden, por lo tanto, formar sales ácidas de adición. Ejemplos de tales sales ácidas de adición incluyen: sales de adición con ácidos inorgánicos, como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico o el ácido fosfórico; y sales de adición con ácidos orgánicos como el ácido maleico, el ácido fumárico, el ácido tartárico o el ácido cítrico.

30 Las clases de compuestos preferidos de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) y sus sales y ésteres, en los cuales:

R^1 representa un grupo alquilo que tiene de 2 a 5 átomos de carbono;

35 R^2 y R^3 son iguales o diferentes y cada uno representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono;

R^4 representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo o un grupo alcanóilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono;

40 R^5 representa un grupo de fórmula $-COOR^{5a}$ o un grupo de fórmula $-CONR^8R^9$, en el cual:

R^{5a} representa

un átomo de hidrógeno,

45 un grupo metilo, etilo o bencilo,

un grupo alcanoiloximetilo, en el cual la parte alcanóilica tiene de 1 a 5 átomos de carbono,

un grupo 1-(alcanoiloxi)etilo, en el cual la parte alcanóilica tiene de 1 a 5 átomos de carbono,

50 un grupo alcoxicarboniloximetilo, en el cual la parte alcoxílica tiene de 1 a 4 átomos de carbono,

un grupo 1-(alcoxicarboniloxi)etilo, en el cual la parte alcoxílica tiene de 1 a 4 átomos de carbono,

un grupo [5-(fenil- o metil-)-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il]metilo, o

55 un grupo ftalidilo;

R^8 y R^9 son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo metoxycarbonilmetilo, un grupo etoxycarbonilmetil o un grupo carboximetilo;

60

o R^8 y R^9 representan juntos un grupo tetrametileno, pentametileno, 1-carboxitetrametileno ó 1-carboxipentametileno;

R⁶ representa un átomo de hidrógeno, o representa un grupo metilo, un grupo metoxi, un átomo de flúor o un átomo de cloro en la posición 6 del anillo de benceno;

R⁷ representa un grupo carboxilo o un grupo tetrazol-5-ilo en la posición 2 del anillo de benceno; y

el anillo de benceno que soporta los sustituyentes representados por R⁶ y R⁷ está en la posición 4 del grupo bencilo al cual está unido.

Las clases de compuestos preferidas de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) y sus sales y ésteres, en los cuales:

R¹ representa un grupo etilo, propilo o butilo;

R² y R³ representan juntos un grupo metilo;

R⁴ representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;

R⁵ representa un grupo de fórmula -COOR^{5a}, en el cual R^{5a} representa un átomo de hidrógeno, un grupo pivaloiloximetilo, un grupo etoxicarboniloximetilo, un grupo 1-(etoxicarbonilo)etilo, un grupo isopropoxicarboniloximetilo, un grupo 1-(isopropoxicarbonilo)etilo, un grupo (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo, o un grupo ftalidilo;

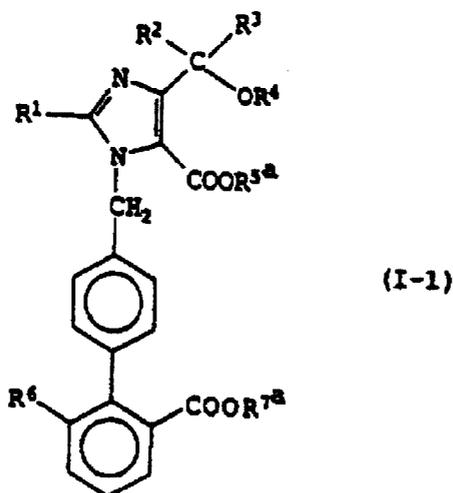
R⁶ representa un átomo de hidrógeno;

R⁷ representa un grupo carboxilo o un grupo tetrazol-5-ilo en la posición 2 del anillo de benceno; y

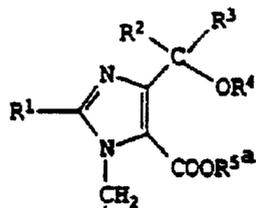
el anillo de benceno que soporta los sustituyentes representados por R⁶ y R⁷ está en la posición 4 del grupo bencilo al cual está unido.

Los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos en sus moléculas, y por ello pueden formarse isómeros ópticos. Aunque aquí se representan mediante una sola fórmula molecular, la presente invención incluye tanto los isómeros individuales aislados como sus mezclas, incluyendo los racematos. Cuando se emplean técnicas de síntesis estereoespecíficas o se emplean compuestos ópticamente activos como materiales iniciales, los isómeros individuales pueden ser preparados directamente; por otra parte, si se prepara una mezcla de isómeros, los isómeros individuales pueden obtenerse mediante cualquiera de las técnicas de resolución habituales.

En las siguientes fórmulas (I-1), (I-2), (I-3) y (I-5) se muestran ejemplos de compuestos individuales de la presente invención:



5



(I-2)

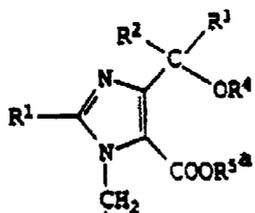
10

15



20

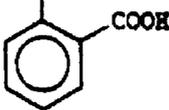
25



(I-3)

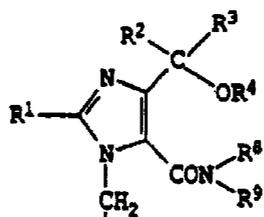
30

35



40

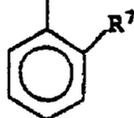
45



(I-5)

50

55



60

ES 2 157 895 T3

En estas fórmulas, los significados de los diferentes grupos sustituyentes se dan en las siguientes Tablas 1, 2, 3 y 5, en las cuales la Tabla 1 está vinculada a la fórmula (I-1), la Tabla 2 está vinculada a la fórmula (I-2), la Tabla 3 está vinculada a la fórmula (I-3), y la Tabla 5 está vinculada a (I-5). En las Tablas se utilizan las siguientes abreviaturas:

5	Ac	acetil
	Boz	benzoil
	Bu	butil
	tBu	t-butil
10	Buc	butoxicarbonil
	iBuc	isobutoxicarbonil
	Bz	bencil
	Et	etil
15	Etc	etoxicarbonil
	Fo	formil
	cHx	ciclohexil
	Me	metil
20	Mec	metoxicarbonil
	Mod	(5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metil
	Phth	ftalidil
	Piv	pivaloíl
	Pn	pentil
25	cPn	ciclopentil
	Pr	propil
	iPr	isopropil
	iPrC	isopropoxicarbonil
30	Tz	tetrazol-5-il

TABLA 1

	Comp. N°	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ^{5a}	R ⁶	R ^{7a}
35	1-31	Bu	Me	Me	H	H	H	H
	1-32	Bu	Me	Me	H	Et	H	H
40	1-33	Bu	Me	Me	H	Bu	H	H
	1-34	Bu	Me	Me	H	Me	H	H
45	1-35	Bu	Me	Me	H	PivOCH ₂ -	H	H
	1-36	Bu	Me	Me	H	Mod	H	H
50	1-37	Bu	Me	Me	Me	H	H	H
	1-38	Bu	Me	Me	Me	Et	H	H
55	1-39	Bu	Me	Me	Fo	H	H	H
	1-40	Bu	Me	Me	Fo	Et	H	H
60								

ES 2 157 895 T3

TABLA 1 (Cont.)

Comp. N°	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ^{5a}	R ⁶	R ^{7a}
1-41	Bu	Me	Me	Ac	H	H	H
1-42	Bu	Me	Me	Ac	Et	H	H
1-43	Bu	Me	Me	Boz	H	H	H
1-44	Bu	Me	Me	Boz	Et	H	H
1-45	Bu	Me	Me	H	H	Cl	H
1-46	Bu	Me	Me	H	Et	Cl	H
1-47	Bu	Me	Me	H	H	OMe	H
1-48	Bu	Me	Me	H	Et	OMe	H
1-49	Pr	Me	Me	H	H	H	H
1-50	Pr	Me	Me	H	Et	H	H
1-51	Pr	Me	Me	Ac	Et	H	H
1-52	Pr	Me	Me	H	H	OMe	H
1-53	Pr	Me	Me	H	Et	OMe	H
1-54	Pn	Me	Me	H	H	H	H
1-55	Pn	Me	Me	H	Et	H	H
1-82	Bu	Et	Me	H	H	H	H
1-83	Bu	Et	Me	H	Et	H	H
1-84	Bu	Et	Et	H	H	H	H
1-85	Bu	Et	Et	H	Et	H	H
1-86	Bu	Et	Et	H	H	Cl	H
1-87	Bu	Et	Et	H	Et	Cl	H
1-88	Bu	Et	Et	H	H	OMe	H
1-89	Bu	Et	Et	H	Et	OMe	H
1-108	Pr	Me	Me	H	H	Cl	H
1-109	Pr	Me	Me	H	Et	Cl	H

ES 2 157 895 T3

TABLA 1 (Cont.)

Comp. N°	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ^{5a}	R ⁶	R ^{7a}	
5	1-110	Pr	Me	Me	H	H	H	Et
	1-111	Pr	Me	Me	H	H	H	Bu
10	1-112	Pr	Me	Me	H	H	H	PivOCH ₂ -
	1-113	Bu	Me	Me	H	H	H	Et
15	1-114	Bu	Me	Me	H	H	H	Bu
	1-115	Bu	Me	Me	H	H	H	PivOCH ₂ -
20	1-116	Bu	Me	Me	Mec	H	H	H
	1-117	Bu	Me	Me	Etc	H	H	H
25	1-118	Bu	Me	Me	H	Et	H	<u>t</u> Bu
	1-119	Pr	Me	Me	H	Et	H	<u>t</u> Bu
30	1-120	Bu	Me	Me	H	H	F	H
	1-122	Bu	Me	Me	H	H	Cl	<u>t</u> Bu
35	1-123	Bu	Me	Me	H	Et	Cl	<u>t</u> Bu
	1-124	Bu	Me	Me	H	H	OMe	<u>t</u> Bu
40	1-125	Bu	Me	Me	H	Et	OMe	<u>t</u> Bu
	1-126	Pr	Me	Me	H	H	Cl	<u>t</u> Bu
45	1-127	Pr	Me	Me	H	Et	Cl	<u>t</u> Bu
	1-128	Pr	Me	Me	H	H	OMe	<u>t</u> Bu
50	1-129	Pr	Me	Me	H	Et	OMe	<u>t</u> Bu
	1-130	Et	Me	Me	H	Et	H	<u>t</u> Bu
55	1-131	Et	Me	Me	H	Et	H	H
	1-132	Et	Me	Me	H	H	H	H

60

ES 2 157 895 T3

TABLA 2

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

Comp. N°	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ^{5a}	R ⁶	R ^{7a}
2-1	Pr	Me	Me	H	H	H	2-Tz
2-2	Bu	Me	Me	H	H	H	2-Tz
2-3	Pn	Me	Me	H	H	H	2-Tz
2-4	-CH=CH-Et	Me	Me	H	H	H	2-Tz
2-5	Pr	Me	Me	Me	H	H	2-Tz
2-6	Bu	Me	Me	Me	H	H	2-Tz
2-7	Pr	Me	Me	H	Et	H	2-Tz
2-8	Bu	Me	Me	H	Et	H	2-Tz
2-9	Pr	Me	Me	H	Me	H	2-Tz
2-10	Bu	Me	Me	H	Me	H	2-Tz
2-11	Pr	Me	Me	Me	Me	H	2-Tz
2-12	Bu	Me	Me	Me	Me	H	2-Tz
2-13	Pr	Me	Me	Me	Et	H	2-Tz
2-14	Bu	Me	Me	Me	Et	H	2-Tz
2-15	Pr	Me	Me	H	PivOCH ₂ -	H	2-Tz
2-16	Bu	Me	Me	H	PivOCH ₂ -	H	2-Tz
2-17	Pr	Me	Me	H	Mod	H	2-Tz
2-18	Bu	Me	Me	H	Mod	H	2-Tz
2-19	Pr	Me	Me	H	EtcOCH ₂ -	H	2-Tz
2-20	Bu	Me	Me	H	EtcOCH ₂ -	H	2-Tz
2-21	Pr	Me	Me	H	iPrCOCH ₂ -	H	2-Tz
2-22	Bu	Me	Me	H	iPrCOCH ₂ -	H	2-Tz
2-23	Pr	Me	Me	H	1-(EtcO)Et	H	2-Tz
2-24	Bu	Me	Me	H	1-(EtcO)Et	H	2-Tz
2-25	Pr	Me	Me	H	1-(iPrCO)Et	H	2-Tz

ES 2 157 895 T3

TABLA 2 (Cont.)

Comp. N°	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ^{5a}	R ⁶	R ^{7a}
2-26	Bu	Me	Me	H	1-(iPrCO)Et	H	2-Tz
2-27	Pr	Me	Me	Me	EtCOCH ₂ -	H	2-Tz
2-28	Bu	Me	Me	Me	EtCOCH ₂ -	H	2-Tz
2-29	Pr	Me	Me	Me	iPrCOCH ₂ -	H	2-Tz
2-30	Bu	Me	Me	Me	iPrCOCH ₂ -	H	2-Tz
2-31	Pr	Me	Me	Me	PivOCH ₂ -	H	2-Tz
2-32	Bu	Me	Me	Me	PivOCH ₂ -	H	2-Tz
2-33	Pr	Me	Me	H	H	6-Cl	2-Tz
2-34	Bu	Me	Me	H	H	6-Cl	2-Tz
2-35	Pr	Me	Me	H	H	6-OMe	2-Tz
2-36	Bu	Me	Me	H	H	6-OMe	2-Tz
2-37	Pr	Me	Et	H	H	H	2-Tz
2-38	Bu	Me	Et	H	H	H	2-Tz
2-39	Pr	Et	Et	H	H	H	2-Tz
2-40	Bu	Et	Et	H	H	H	2-Tz
2-41	Pr	Me	Me	H	Bz	H	2-Tz
2-42	Pr	Me	Me	H	Bu	H	2-Tz
2-43	Bu	Me	Me	H	Bz	H	2-Tz
2-44	Bu	Me	Me	H	Bu	H	2-Tz
2-45	Pr	Et	Et	H	Et	H	2-Tz
2-46	Pr	Me	Me	H	H	H	3-Tz
2-49	Pr	Me	Me	H	Fo	H	2-Tz
2-50	Pr	Me	Me	H	Ac	H	2-Tz
2-51	Pr	Me	Me	H	H	6-Cl	3-Tz
2-52	Bu	Me	Me	H	H	6-Cl	3-Tz

ES 2 157 895 T3

TABLA 2 (Cont.)

Comp. N°	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ^{5a}	R ⁶	R ^{7a}
2-53	Pr	Me	Me	H	H	6-OMe	3-Tz
2-54	Bu	Me	Me	H	H	6-OMe	3-Tz
2-55	Pr	Me	Et	H	H	H	3-Tz
2-56	Bu	Me	Et	H	H	H	3-Tz
2-57	Pr	Et	Et	H	H	H	3-Tz
2-58	Bu	Et	Et	H	H	H	3-Tz
2-59	Pr	Me	Me	Me	Et	H	3-Tz
2-60	Pr	Me	Me	Me	H	H	3-Tz
2-61	Bu	Me	Me	Me	Et	H	3-Tz
2-62	Bu	Me	Me	Me	H	H	3-Tz
2-63	Pr	Et	Et	H	Et	H	3-Tz
2-64	Pr	Me	Et	Me	H	H	2-Tz
2-65	Pr	Me	Me	H	Phth	H	2-Tz
2-66	Pr	Me	Me	Me	Mod	H	2-Tz
2-67	Bu	Me	Me	Me	Mod	H	2-Tz
2-68	Et	Me	Me	H	H	H	2-Tz
2-69	Et	Me	Me	H	PivOCH ₂ -	H	2-Tz
2-70	Et	Me	Me	H	EtcOCH ₂ -	H	2-Tz
2-71	Et	Me	Me	H	iPrCOCH ₂ -	H	2-Tz
2-72	Et	Me	Me	H	Et	H	2-Tz
2-73	Et	Me	Me	H	Mod	H	2-Tz
2-74	Et	Me	Me	H	Phth	H	2-Tz
2-75	Et	Me	Me	Me	H	H	2-Tz
2-76	Et	Me	Me	Me	PivOCH ₂ -	H	2-Tz
2-77	Et	Me	Me	Me	Mod	H	2-Tz

ES 2 157 895 T3

TABLA 3

Comp. N°	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ^{5a}
3-1	Pr	Me	Me	H	PivOCH ₂ -
3-2	Pr	Me	Me	H	AcOCH ₂ -
3-3	Pr	Me	Me	H	1-(PivO)Et
3-4	Pr	Me	Me	H	1-(AcO)Et
3-5	Pr	Me	Me	H	<u>c</u> PnCO.OCH ₂ -
3-6	Pr	Me	Me	H	<u>c</u> HxCO.OCH ₂ -
3-7	Pr	Me	Me	H	MecOCH ₂ -
3-8	Pr	Me	Me	H	1-(MecO)Et
3-9	Pr	Me	Me	H	EtcOCH ₂ -
3-10	Pr	Me	Me	H	1-(EtcO)Et
3-13	Pr	Me	Me	H	<u>i</u> PrCOCH ₂ -
3-14	Pr	Me	Me	H	1-(<u>i</u> PrCO)Et
3-17	Pr	Me	Me	H	<u>c</u> PnO.CO.OCH ₂ -
3-18	Pr	Me	Me	H	<u>c</u> HxO.CO.OCH ₂ -
3-19	Pr	Me	Me	H	BucOCH ₂ -
3-20	Pr	Me	Me	H	1-(BucO)Et
3-21	Pr	Me	Me	H	<u>i</u> BucOCH ₂ -
3-22	Pr	Me	Me	H	1-(<u>i</u> BucO)Et
3-23	Pr	Me	Me	H	1-(<u>c</u> PnO.CO.O)Et
3-24	Pr	Me	Me	H	1-(<u>c</u> HxO.CO.O)Et
3-25	Pr	Me	Me	H	Mod
3-26	Pr	Me	Me	H	Phth
3-27	Bu	Et	Et	H	PivOCH ₂ -
3-28	Bu	Me	Me	H	AcOCH ₂ -
3-29	Bu	Me	Me	H	1-(PivO)Et

ES 2 157 895 T3

TABLA 3 (Cont.)

Comp. N°	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ^{5a}
3-30	Bu	Me	Me	H	1-(AcO)Et
3-31	Bu	Me	Me	H	<u>c</u> PnCO.OCH ₂ -
3-32	Bu	Me	Me	H	<u>c</u> HxCO.OCH ₂ -
3-33	Bu	Me	Me	H	MecOCH ₂ -
3-34	Bu	Me	Me	H	1-(MecO)Et
3-35	Bu	Me	Me	H	EtcOCH ₂ -
3-36	Bu	Me	Me	H	1-(EtcO)Et
3-39	Bu	Me	Me	H	<u>i</u> PrCOCH ₂ -
3-40	Bu	Me	Me	H	1-(<u>i</u> PrCO)Et
3-43	Bu	Me	Me	H	<u>c</u> PnO.CO.OCH ₂ -
3-44	Bu	Me	Me	H	<u>c</u> HxO.CO.OCH ₂ -
3-45	Bu	Me	Me	H	BucOCH ₂ -
3-46	Bu	Me	Me	H	1-(BucO)Et
3-47	Bu	Me	Me	H	<u>i</u> BucOCH ₂ -
3-48	Bu	Me	Me	H	1-(<u>i</u> BucO)Et
3-49	Bu	Me	Me	H	1-(<u>c</u> PnO.CO.O)Et
3-50	Bu	Me	Me	H	1-(<u>c</u> HxO.CO.O)Et
3-51	Bu	Et	Et	H	Mod
3-52	Bu	Me	Me	H	Phth
3-53	Pr	Me	Me	Me	PivOCH ₂ -
3-54	Pr	Me	Me	Me	AcOCH ₂ -
3-55	Pr	Me	Me	Me	1-(PivO)Et
3-56	Pr	Me	Me	Me	1-(AcO)Et
3-57	Pr	Me	Me	Me	<u>c</u> PnCO.OCH ₂ -

ES 2 157 895 T3

TABLA 3 (Cont.)

5	Comp. N°	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ^{5a}
	3-58	Pr	Me	Me	Me	<u>c</u> HxCO.OCH ₂ -
10	3-59	Pr	Me	Me	Me	MecOCH ₂ -
	3-60	Pr	Me	Me	Me	1-(MecO)Et
	3-61	Pr	Me	Me	Me	EtcOCH ₂ -
15	3-62	Pr	Me	Me	Me	1-(EtcO)Et
	3-65	Pr	Me	Me	Me	<u>i</u> PrCOCH ₂ -
20	3-66	Pr	Me	Me	Me	1-(<u>i</u> PrCO)Et
	3-69	Pr	Me	Me	Me	<u>c</u> PnO.CO.OCH ₂ -
25	3-70	Pr	Me	Me	Me	<u>c</u> HxO.CO.OCH ₂ -
	3-71	Pr	Me	Me	Me	BucOCH ₂ -
30	3-72	Pr	Me	Me	Me	1-(BucO)Et
	3-73	Pr	Me	Me	Me	<u>i</u> BucOCH ₂ -
	3-74	Pr	Me	Me	Me	1-(<u>i</u> BucO)Et
35	3-75	Pr	Me	Me	Me	1-(<u>c</u> PnO.CO.O)Et
	3-76	Pr	Me	Me	Me	1-(<u>c</u> HxO.CO.O)Et
40	3-77	Pr	Me	Me	Me	Mod
	3-78	Pr	Me	Me	Me	Phth
45	3-79	Bu	Me	Me	Me	PivOCH ₂ -
	3-80	Bu	Me	Me	Me	AcOCH ₂ -
50	3-81	Bu	Me	Me	Me	1-(PivO)Et
	3-82	Bu	Me	Me	Me	1-(AcO)Et
	3-83	Bu	Me	Me	Me	<u>c</u> PnCO.OCH ₂ -
55	3-84	Bu	Me	Me	Me	<u>c</u> HxCO.OCH ₂ -
	3-85	Bu	Me	Me	Me	MecOCH ₂ -
60	3-86	Bu	Me	Me	Me	1-(MecO)Et

ES 2 157 895 T3

TABLA 3 (Cont.)

Comp. N°	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ^{5a}
3-87	Bu	Me	Me	Me	EtcOCH ₂ -
3-88	Bu	Me	Me	Me	1-(EtcO)Et
3-91	Bu	Me	Me	Me	iPrcoCH ₂ -
3-92	Bu	Me	Me	Me	1-(iPrco)Et
3-95	Bu	Me	Me	Me	cPno.CO.OCH ₂ -
3-96	Bu	Me	Me	Me	cHxo.CO.OCH ₂ -
3-97	Bu	Me	Me	Me	BucoCH ₂ -
3-98	Bu	Me	Me	Me	1-(Buco)Et
3-99	Bu	Me	Me	Me	iBucoCH ₂ -
3-100	Bu	Me	Me	Me	1-(iBuco)Et
3-101	Bu	Me	Me	Me	1-(cPno.CO.O)Et
3-102	Bu	Me	Me	Me	1-(cHxo.CO.O)Et
3-103	Bu	Me	Me	Me	Mod
3-104	Bu	Me	Me	Me	Phth
3-105	Et	Me	Me	H	PivOCH ₂ -
3-106	Et	Me	Me	H	AcOCH ₂ -
3-107	Et	Me	Me	H	EtcOCH ₂ -
3-108	Et	Me	Me	H	1-(EtcO)Et
3-109	Et	Me	Me	H	iPrcoCH ₂ -
3-110	Et	Me	Me	H	1-(iPrco)Et
3-111	Et	Me	Me	H	Mod
3-112	Et	Me	Me	H	Phth
3-113	Pn	Me	Me	H	PivOCH ₂ -
3-114	Pn	Me	Me	H	AcOCH ₂ -
3-115	Pn	Me	Me	H	EtcOCH ₂ -

ES 2 157 895 T3

TABLA 3 (Cont.)

Comp. N°	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ^{5a}
3-116	Pn	Me	Me	H	1-(EtcO)Et
3-117	Pn	Me	Me	H	iPrCOCH ₂ -
3-118	Pn	Me	Me	H	1-(iPrCO)Et
3-119	Pn	Me	Me	H	Mod
3-120	Pn	Me	Me	H	Phth
3-121	Pr	Me	Et	H	PivOCH ₂ -
3-122	Pr	Me	Et	H	AcOCH ₂ -
3-123	Pr	Me	Et	H	EtcOCH ₂ -
3-124	Pr	Me	Et	H	1-(EtcO)Et
3-125	Pr	Me	Et	H	iPrCOCH ₂ -
3-126	Pr	Me	Et	H	1-(iPrCO)Et
3-127	Pr	Me	Et	H	Mod
3-128	Pr	Me	Et	H	Phth
3-129	Pr	Et	Et	H	PivOCH ₂ -
3-130	Pr	Et	Et	H	AcOCH ₂ -
3-131	Pr	Et	Et	H	EtcOCH ₂ -
3-132	Pr	Et	Et	H	1-(EtcO)Et
3-133	Pr	Et	Et	H	iPrCOCH ₂ -
3-134	Pr	Et	Et	H	1-(iPrCO)Et
3-135	Pr	Et	Et	H	Mod
3-136	Pr	Et	Et	H	Phth

ES 2 157 895 T3

TABLA 5

Comp. N°	R1	R2	R3	R4	R7	R8	R9
5-7	Pr	Me	Me	H	COOH	H	H
5-8	Pr	Me	Et	H	COOH	H	H
5-38	Pr	Me	Me	H	Tz	H	H
5-39	Pr	Me	Et	H	Tz	H	H
5-69	Bu	Me	Me	H	COOH	H	H
5-70	Bu	Me	Et	H	COOH	H	H
5-100	Bu	Me	Me	H	Tz	H	H
5-101	Bu	Me	Et	H	Tz	H	H
5-333	Bu	iPr	iPr	H	COOH	H	H
5-338	Pr	Me	Me	H	-COOCH ₂ OPiv	H	H
5-341	Pr	Me	Me	H	-COOMod	H	H
5-344	Bu	Me	Me	H	-COOCH ₂ OPiv	H	H
5-347	Bu	Me	Me	H	-COOMod	H	H

De los compuestos listados anteriormente, se prefieren los siguientes compuestos: Compuestos N° 1-31, 1-35, 1-36, 1-37, 1-39, 1-41, 1-49, 1-54, 1-82, 1-84, 1-132, 2-1, 2-2, 2-3, 2-4, 2-5, 2-6, 2-15, 2-16, 2-17, 2-18, 2-19, 2-20, 2-21, 2-22, 2-23, 2-24, 2-25, 2-26, 2-27, 2-28, 2-29, 2-30, 2-31, 2-32, 2-37, 2-38, 2-39, 2-40, 2-49, 2-50, 2-64, 2-65, 2-66, 2-67, 2-68, 2-69, 2-70, 2-71, 2-73, 2-74, 2-75, 2-76, 2-77, 3-1, 3-9, 3-10, 3-13, 3-14, 3-25, 3-26, 3-27, 3-35, 3-36, 3-39, 3-40, 3-51, 3-52, 3-53, 3-61, 3-65, 3-77, 3-78, 3-79, 3-87, 3-91, 3-103, 3-104, 3-105, 3-107, 3-109, 3-111, 3-112, 3-121, 3-127, 3-128, 3-129, 3-135 y 3-136, de entre los cuales se prefieren los Compuestos N° 1-31, 1-35, 1-36, 1-37, 1-49, 1-54, 1-132, 2-1, 2-2, 2-3, 2-5, 2-6, 2-15, 2-16, 2-17, 2-18, 2-19, 2-20, 2-21, 2-22, 2-23, 2-24, 2-25, 2-26, 2-27, 2-28, 2-29, 2-30, 2-31, 2-32, 2-65, 2-66, 2-67, 2-68, 2-69, 2-70, 2-71, 2-73, 2-74, 2-75, 2-76, 2-77, 3-1, 3-9, 3-10, 3-13, 3-14, 3-25, 3-26, 3-35, 3-39, 3-40, 3-52, 3-53, 3-61, 3-65, 3-77, 3-78, 3-79, 3-87, 3-91, 3-103, 3-104, 3-105, 3-107, 3-109, 3-111 y 3-112, siendo aún mas preferidos los Compuestos N° 1-31, 1-35, 1-36, 1-49, 1-132, 2-1, 2-2, 2-3, 2-5, 2-6, 2-15, 2-16, 2-17, 2-18, 2-19, 2-20, 2-21, 2-22, 2-23, 2-24, 2-25, 2-26, 2-27, 2-28, 2-29, 2-30, 2-31, 2-32, 2-65, 2-66, 2-67, 2-68, 2-69, 2-70, 2-71, 2-73, 2-74, 2-75, 2-76, 2-77, 3-1, 3-9, 3-10, 3-13, 3-14, 3-25, 3-26, 3-53, 3-61, 3-65, 3-77 y 3-78.

Los compuestos más preferidos son los Compuestos N°:

1-31. ácido 2-butyl-1-[(2'-carboxibifenil-4-il) metil]-4-(1-hidroxi-1-metiletil)imidazol-5-carboxílico;

1-35. pivaloiloximetil 2-butyl-1-[(2'-carboxibifenil-4-il) metil]-4-(1-hidroxi-1-metiletil)imidazol-5-carboxilato;

1-36. (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metil 2-butyl-1-[(2'-carboxibifenil-4-il)metil]-4-(1-hidroxi-1-metiletil)imidazol-5-carboxilato;

ES 2 157 895 T3

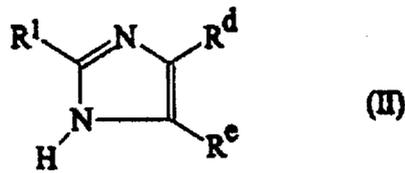
- 1-49. ácido 1-[(2'-carboxibifenil-4-il)metil]-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propilimidazol-5-carboxílico;
- 1-132. ácido 1-[(2'-carboxibifenil-4-il)metil]-2-etil-4-(1-hidroxi-1-metiletil)imidazol-5-carboxílico;
- 5 2-1. ácido 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-{4-[2-(tetrazol-5-il) fenil]fenil}metil-imidazol-5-carboxílico;
- 2-2. ácido 2-butil-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-{4-[2-(tetrazol-5-il) fenil]fenil}metil-imidazol-5-carboxílico;
- 10 2-15. pivaloiloximetil 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-{4-[2-(tetrazol-5-il)fenil]fenil}metil-imidazol-5-carboxilato;
- 2-16. pivaloiloximetil 2-butil-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-1-{4-[2-(tetrazol-5-il)fenil]fenil}metil-imidazol-5-carboxilato;
- 15 2-17. (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metil 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-{4-[2-(tetrazol-5-il)fenil]fenil}metil-imidazol-5-carboxilato;
- 20 2-18. (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metil 2-butil-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-{4-[2-(tetrazol-5-il)-fenil]fenil} metil-imidazol-5-carboxilato;
- 2-19. etoxicarboniloximetil 4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-2-propil-1-{4-[2-(tetrazol-5-il)fenil]fenil}-metil-imidazol-5-carboxilato;
- 25 2-21. isopropoxicarboniloximetil 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-{4-[2-(tetrazol-5-il)fenil]-fenil}metil-imidazol-5-carboxilato;
- 2-23. 1-(etoxicarboniloxi)etil 4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-2-propil-1-{4-[2-(tetrazol-5-il)fenil]fenil}metil-imidazol-5-carboxilato;
- 30 2-25. 1-(isopropoxicarboniloxi)etil 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-{4-[2-(tetrazol-5-il)fenil]-fenil}metil-imidazol-5-carboxilato;
- 35 2-69. pivaloiloximetil 2-etil-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-1-{4-[2-(tetrazol-5-il)fenil]fenil}metil-imidazol-5-carboxilato;
- 2-73. (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metil 2-etil-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-{4-[2-(tetrazol-5-il)-fenil]fenil}metil-imidazol-5-carboxilato;
- 40 3-1. pivaloiloximetil 1-[(2'-carboxibifenil-4-il)-metil]-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propilimidazol-5-carboxilato;
- 3-25. (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metil 1-[(2'-carboxibifenil-4-il)metil]-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propilimidazol-5-carboxilato; y
- 45 3-26. ftalidil 1-[(2'-carboxibifenil-4-il)metil]-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propilimidazol-5-carboxilato;
- 50 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la presente invención pueden ser preparados mediante una variedad de métodos bien conocidos en el campo de la preparación de compuestos de este tipo.

Por ejemplo, en términos generales, los compuestos pueden ser preparados haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (II):

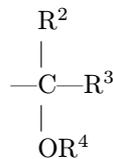
55

60



10 en el cual:

R^1 es tal como se ha definido anteriormente y R^d representa un grupo de fórmula

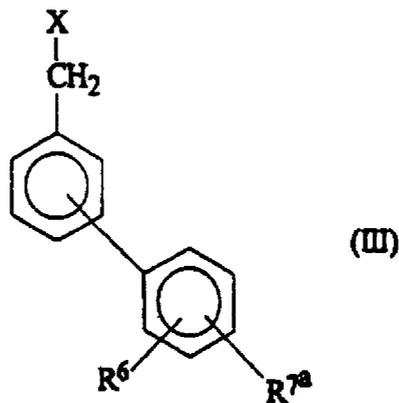


donde R^2 , R^3 y R^4 son tal como se ha definido anteriormente,

25 o bien R^d representa un grupo de fórmula $-COOR^f$ donde R^f representa un grupo protector de carboxilo, R^d representa un grupo de fórmula $-COR^2$, donde R^2 es tal como se ha definido anteriormente, o R^d representa un grupo ciano; y

R^e representa un grupo ciano, un grupo carboxilo o un grupo de fórmula $-COOR^f$ donde R^f es tal como se ha definido anteriormente,

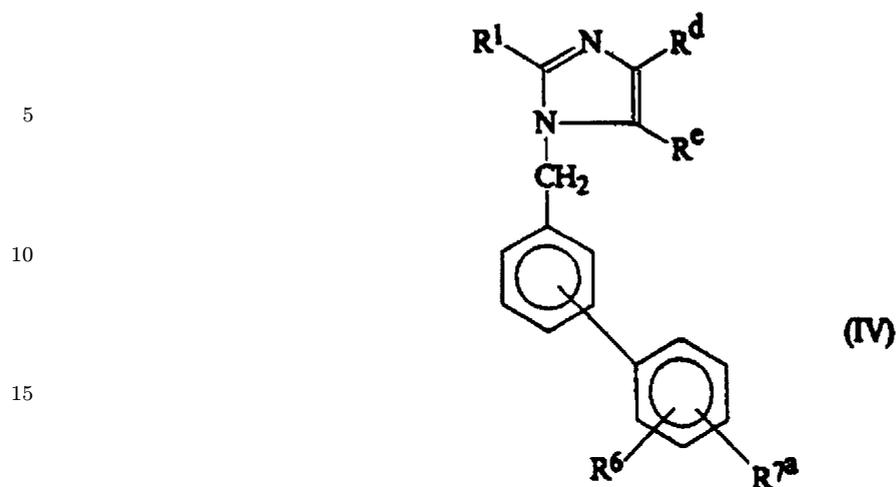
30 con un compuesto de fórmula (III):



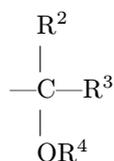
50 en el cual: R^6 es tal como se ha definido anteriormente; R^{7a} representa un grupo carboxilo protegido, un grupo ciano, un grupo tetrazol-5-ilo protegido, un grupo carbamoilo o un grupo alquilcarbamoilo; y X representa un átomo de halógeno;

55 para dar un compuesto de fórmula (IV):

60



25 donde R^d , R^e , R^1 , R^6 y R^{7a} son tal como se ha definido anteriormente; y eliminación de los grupos protectores en cualquier orden, y, si es necesario, se convierte dicho grupo R^d en un grupo de fórmula



donde R^2 , R^3 y R^4 son tal como se ha definido anteriormente,

35 y, si es necesario, conversión del grupo R^e en un grupo R^5 , conversión del grupo R^{7a} en un grupo R^7 , o alquilación o acilación de un grupo hidroxilo de R^4 , para dar un compuesto de fórmula (I); y opcionalmente conversión del producto en un éster o una sal.

40 Preferiblemente, R^e representa un grupo carboxilo protegido cuando R^{7a} representa un grupo carboxilo protegido, un grupo ciano, un grupo tetrazolilo protegido, un grupo carbamoilo o un grupo alquil-carbamoilo, y R^e representa un grupo ciano cuando R^{7a} representa un grupo carboxilo protegido o un grupo tetrazolilo protegido.

45 Los compuestos de la presente invención pueden ser preparados tal como se describe a continuación con más detalle en los Esquemas de Reacción A a F.

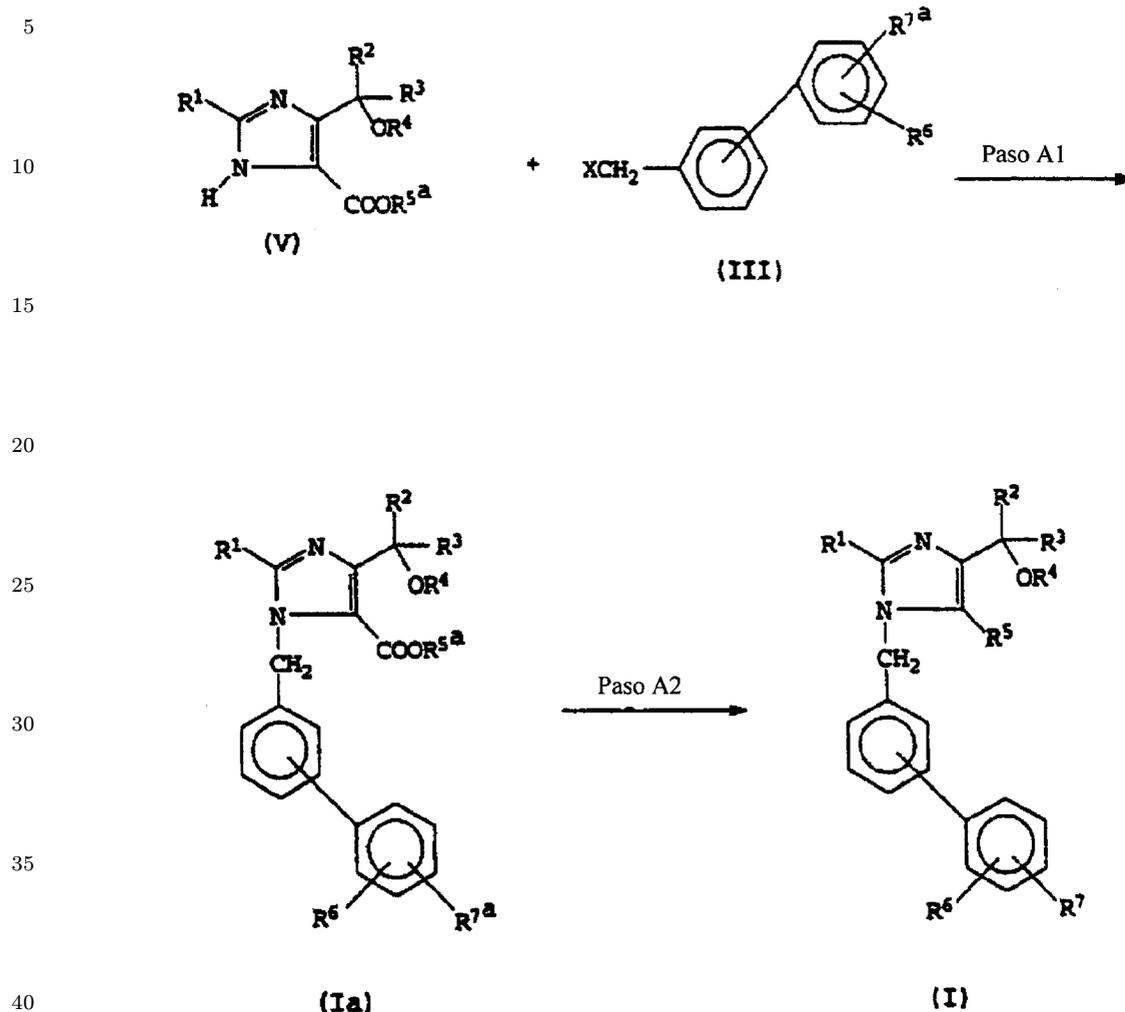
Esquema de Reacción A

50 En este Esquema de reacción, se prepara un compuesto de fórmula (I) haciendo reaccionar un ácido imidazol-5-carboxílico o uno de sus ésteres de fórmula (V) con un haluro de bifenilmetilo de fórmula (III), y entonces, si se desea, se eliminan los grupos protectores, convirtiendo el grupo de fórmula $-COOR^{5a}$ en cualquier otro grupo representado por R^5 , convirtiendo el grupo representado por R^{7a} en cualquier otro grupo representado por R^7 y/o por alquilación o acilación de un grupo hidroxilo de R^4 , tal como se muestra a continuación:

55

60

ESQUEMA DE REACCIÓN A



En el esquema de reacción anterior, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R^{5a}, R⁶, R⁷, R^{7a} y X son tal como se ha definido anteriormente, y R^{5a} preferiblemente representa un grupo distinto a un átomo de hidrógeno.

45 Donde R^{7a} representa un grupo carboxilo protegido, el grupo protector puede ser cualquiera de los residuos éster ejemplificados anteriormente con relación a R^{5a} y R⁷. Por otra parte, R^{7a} puede ser un grupo carbamoilo o un grupo carbamoilo sustituido de fórmula -CONHR, donde R representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo cualquiera de los ejemplificados anteriormente con relación a los grupos alquilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono.

50 Ejemplos de tales grupos carbamoilo que pueden ser representados por R^{7a} incluyen los grupos carbamoilo, metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, propilcarbamoilo, butilcarbamoilo, t-butilcarbamoilo, pentilcarbamoilo, t-pentilcarbamoilo y hexilcarbamoilo, de los cuales se prefieren los grupos carbamoilo, t-butilcarbamoilo y t-pentilcarbamoilo. Cuando R^{7a} representa un grupo tetrazolilo protegido, el grupo protector puede ser cualquiera de los grupos protectores comúnmente usados para proteger grupos tetrazolilo en los compuestos convencionales de este tipo. Ejemplos de grupos protectores apropiados incluyen los grupos alquilo definidos y ejemplificados anteriormente con relación a los grupos éster para R⁷, pero preferiblemente es un grupo bencilo, difenilmetilo (bencidriilo) o trifenilmetilo (tritilo), más preferiblemente un grupo tritilo.

60 X representa un átomo halógeno, preferiblemente un átomo de cloro, bromo o yodo.

En el Paso A1 de este Esquema de Reacción, se prepara un compuesto de fórmula (Ia) haciendo reaccionar un compuesto imidazol-5-carboxilato de fórmula (V) con un compuesto bifeníl-metilo de fórmula

(III). La reacción normal y preferiblemente se lleva a cabo en un disolvente inerte y preferiblemente en presencia de base.

La reacción normal y preferiblemente se lleva a cabo en presencia de disolvente. No hay ninguna restricción en particular sobre la naturaleza del disolvente a emplear, mientras no tenga efectos adversos en la reacción o sobre los reactivos involucrados y mientras pueda disolver a los reactivos, al menos en parte. Ejemplos de disolventes apropiados incluyen: hidrocarburos, preferiblemente hidrocarburos aromáticos, como benceno o tolueno; éteres, como tetrahidrofurano o dioxano; alcoholes, como metanol, etanol o t-butanol; amidas, como N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilformamida o N-metil-2-pirrolidinona; cetonas, como acetona o metil etil cetona; nitrilos, como acetonitrilo; y sulfóxidos, como dimetil sulfóxido. De éstos, preferimos las amidas, cetonas, nitrilos y sulfóxidos.

La naturaleza de la base empleada en la reacción tampoco es crítica, y en esta reacción puede usarse cualquier base capaz de reaccionar con el ácido H-X. Los ejemplos preferidos de bases que pueden ser usadas incluyen: carbonatos de metales alcalinos, como carbonato de sodio o carbonato de potasio; hidruros de metales alcalinos, como hidruro de sodio, hidruro de potasio o hidruro de litio; alcóxidos de metales alcalinos, como metóxido de sodio, etóxido de sodio, t-butóxido de potasio o metóxido de litio; y hidrogenocarbonatos de metales alcalinos, como hidrógenocarbonato de sodio o hidrógenocarbonato de potasio. De éstos, preferimos los carbonatos de metales alcalinos, hidruros de metales alcalinos o alcóxidos de metales alcalinos.

La reacción puede tener lugar en un amplio rango de temperaturas, y la temperatura de reacción exacta no es crítica para la invención. En general, encontramos conveniente llevar a cabo la reacción a temperatura de -10°C a 100°C , preferiblemente de 0°C a 80°C . El tiempo requerido para la reacción puede también variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, sobre todo la temperatura de reacción y la naturaleza de los reactivos y disolvente empleados. De todas formas, mientras la reacción se lleve a cabo bajo las condiciones preferidas mencionadas anteriormente, normalmente será suficiente con un período de 30 minutos a 24 horas, preferiblemente de 1 a 16 horas.

Una vez la reacción se haya completado, el compuesto deseado de fórmula (Ia) puede recuperarse de la mezcla de reacción mediante los métodos convencionales. Por ejemplo, un procedimiento de recuperación adecuado comprende: eliminación del disolvente por destilación a presión reducida; mezcla del residuo con agua; extracción del residuo con un disolvente inmiscible en agua, como acetato de etilo; secado del extracto sobre, por ejemplo, sulfato de sodio anhidro; y liberación del producto del disolvente por destilación. El producto resultante puede, si es necesario, ser purificado mediante métodos convencionales, por ejemplo, por recristalización, o mediante cualquiera de las diversas técnicas cromatográficas, sobre todo cromatografía de capa fina o cromatografía de columna.

El Paso A2 puede comprender uno o más (cuando sea apropiado) de las siguientes reacciones:

- (i) eliminación de los grupos protectores de carboxilos bien de forma selectiva o de forma no selectiva del grupo de fórmula $-\text{COOR}^{5a}$ y/o el grupo R^{7a} , para convertirlo/s en un grupo carboxilo libre representados por R^5 o R^7 , respectivamente;
- (ii) esterificación de cualquier grupo carboxilo libre para dar un éster, por ejemplo tal como se ha ilustrado anteriormente con relación a R^7 ;
- (iii) conversión de tal grupo carboxilo libre representado por R^5 en un grupo de fórmula $-\text{CONR}^8\text{R}^9$;
- (iv) eliminación del grupo protector tetrazolilo;
- (v) conversión del grupo ciano representado por R^{7a} en un grupo tetrazolilo;
- (vi) conversión del grupo monoalquilcarbamoilo en un grupo carbamoilo representado por R^{7a} primero en un grupo ciano y después en un grupo tetrazolilo;
- (vii) cuando R^4 representa un grupo acilo alifático que puede ser considerado como un grupo protector de hidroxilo, la eliminación del grupo protector para producir un compuesto en el cual R^4 representa un átomo de hidrógeno; y
- (viii) cuando R^4 representa un átomo de hidrógeno, alquilación o acilación de este grupo.

(i) Eliminación de los grupos protectores de carboxilo:

La naturaleza de la reacción empleada para eliminar el grupo protector de carboxilo dependerá, por supuesto, de la naturaleza del grupo a ser eliminado, siendo tales reacciones bien conocidas en el campo de la síntesis orgánica.

Por ejemplo, cuando el grupo protector de carboxilo sea un grupo aralquilo, como un grupo bencilo o p-nitrobencilo, el grupo protector puede ser eliminado por reducción catalítica, en presencia de hidrógeno, a presión atmosférica o a presión superatmosférica, por ejemplo hasta una presión de 5 atmósferas. La reacción normal y preferiblemente se lleva a cabo en un disolvente inerte (preferiblemente un alcohol, como metanol o etanol, o un ácido carboxílico, como ácido acético) y en presencia de catalizador. Cualquier catalizador usado comúnmente para la hidrogenación catalítica o reducción puede ser utilizado aquí de la misma forma, preferiblemente paladio sobre carbono u óxido de platino.

Cuando el grupo protector de carboxilo es un grupo t-butilo o difenilmetilo, puede ser eliminado haciendo reaccionar el compuesto protegido con un ácido (preferiblemente un ácido mineral, como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, o un ácido orgánico, como ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico o ácido p-toluenosulfónico) en un disolvente inerte (preferiblemente un alcohol, como metanol o etanol; un éter, como tetrahidrofurano o dioxano; agua; o una mezcla de agua y uno o más de los disolventes orgánicos anteriores).

Cuando el grupo protector de carboxilo sea un grupo sililo, éste puede ser un grupo de fórmula -SiR^dR^eR^f, en el cual R^d, R^e y R^f son tal como se ha definido anteriormente. En este caso, el grupo protector puede ser eliminado haciendo reaccionar el compuesto protegido con un ácido (preferiblemente un ácido mineral, como ácido clorhídrico, o un ácido orgánico, como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico o ácido p-toluenosulfónico) o con una sal de flúor, como fluoruro de tetrabutylamonio. La reacción normal y preferiblemente se lleva a cabo en un disolvente inerte (preferiblemente un éter, como tetrahidrofurano o dioxano; un alcohol, como metanol o etanol; una amida, como N,N-dimetilformamida o N,N-dimetil-acetamida; agua; o a mezcla de agua y uno o más de los disolventes orgánicos mencionados anteriormente).

Cuando el grupo protector del carboxilo sea un residuo éster, el grupo protector puede ser eliminado por hidrólisis utilizando una base (preferiblemente un hidróxido de metal alcalino, como hidróxido de litio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, o un carbonato de metal alcalino, como carbonato de sodio o carbonato de potasio) en un disolvente inerte (preferiblemente un alcohol, como metanol o etanol; un éter, como tetrahidrofurano o dioxano; agua; o una mezcla de agua y uno o más de los disolventes orgánicos mencionados anteriormente). Cuando R⁴ representa un grupo acilo, se elimina simultáneamente en el curso de esta reacción.

La reacción puede tener lugar en un amplio rango de temperaturas, y la temperatura de reacción exacta no es crítica para la invención. En general, encontramos conveniente llevar a cabo la reacción a temperatura de 0°C a 100°C, preferiblemente desde temperatura ambiente a 60°C. El tiempo requerido para la reacción puede también variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, sobre todo la temperatura de reacción y la naturaleza de los reactivos y disolvente empleados. De todas formas, mientras la reacción se lleve a cabo bajo las condiciones preferidas mencionadas anteriormente, normalmente será suficiente con un período de 30 minutos a 24 horas, preferiblemente de 1 a 16 horas, será suficiente.

Una vez la reacción se haya completado, el compuesto deseado puede ser recuperado mediante métodos convencionales, la naturaleza de los cuales dependerá del tipo de reacción de desprotección. Por ejemplo, cuando la desprotección se lleva a cabo por reducción catalítica, el producto deseado puede ser recuperado por filtrado del catalizador y destilación posterior del disolvente. Cuando la desprotección se lleva a cabo utilizando un ácido, el producto deseado puede ser recuperado recogiendo el precipitado en el sistema de reacción por filtración o por concentración de la mezcla de reacción. Cuando la desprotección se lleva a cabo por hidrólisis alcalina, el producto deseado puede ser recuperado por destilación del disolvente y después neutralizando el residuo con un ácido acuoso, después de lo cual el precipitado en el disolvente acuoso puede ser recogido por filtración; por otra parte, puede ser recuperado por neutralización de la fase acuosa obtenida por extracción de la mezcla de reacción con un disolvente orgánico inmiscible en agua (como acetato de etilo o dietil éter), extracción de la solución neutralizada con un disolvente orgánico inmiscible en agua (como acetato de etilo), y eliminación del disolvente mediante destilación. El producto de reacción puede ser nuevamente purificado, si es necesario, mediante métodos convencionales, por ejemplo por recristalización o por cualquiera de las diversas técnicas cromatográficas, sobre todo cromatografía de capa fina o cromatografía de columna.

Cada uno de los grupos protectores representados por R^{5a} y R^{7a} pueden ser eliminados selectivamente mediante elección apropiada del grupo protector y las condiciones de reacción específicas empleadas para eliminarlos, tal como sabrán aquellos experimentados en este campo.

5

(ii) *Esterificación*

Cuando se produce un compuesto que contiene uno o más grupos carboxilo libres, este grupo o grupos puede ser esterificados, por métodos bien conocidos en el campo de la química orgánica. Por ejemplo, la reacción puede ser llevada a cabo haciendo reaccionar el correspondiente ácido carboxílico con un compuesto de fórmula, $R^{5b}\text{-Y}$ [en el cual R^{5b} puede representar cualquiera de los grupos definidos anteriormente para un R^{5a} distinto de un átomo de hidrógeno, e Y representa un átomo halógeno, como un átomo de cloro, bromo o yodo, un grupo de fórmula $-\text{OSO}_3R^{5b}$ (en el cual R^{5b} es tal como se ha definido anteriormente) o un grupo sulfonilo, como un grupo metanosulfonilo o *p*-toluenosulfonilo]. La reacción se lleva a cabo en presencia de una base, por ejemplo: una amina orgánica, como trietilamina, piridina o *N*-metil-morfolina; un carbonato de metal alcalino, como carbonato de sodio o carbonato de potasio; o un hidrógenocarbonato de metal alcalino, como hidrógenocarbonato de sodio o hidrógenocarbonato de potasio. Normal y preferiblemente también se lleva a cabo en un disolvente inerte (preferiblemente: una amida, como *N,N*-dimetilformamida o *N,N*-dimetilacetamida; un hidrocarburo halogenado, preferiblemente un hidrocarburo alifático halogenado, como cloruro de metileno; una cetona, como acetona o metil etil cetona; o un éter, como tetrahidrofurano o dioxano). Cuando el grupo éster deseado es un grupo alquilo, la reacción puede ser llevada a cabo haciendo reaccionar el ácido carboxílico con el correspondiente sulfato de dialquilo.

La reacción puede tener lugar en un amplio rango de temperaturas, y la temperatura de reacción exacta no es crítica para la invención. En general, encontramos conveniente llevar a cabo la reacción a temperatura de 0°C a 120°C , preferiblemente de 20°C a 80°C . El tiempo requerido para la reacción puede también variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, sobre todo de la temperatura de reacción y de la naturaleza de los reactivos y disolvente empleados. De todas formas, mientras la reacción se lleve a cabo bajo las condiciones preferidas mencionadas anteriormente, normalmente será suficiente con un período de 30 minutos a 24 horas, preferiblemente de 1 a 16 horas.

Cuando el grupo protector de carboxilo es un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, la reacción de esterificación puede ser llevada a cabo haciendo reaccionar el correspondiente ácido carboxílico con un alcohol $\text{C}_1\text{-C}_6$, como metanol, etanol, propanol o hexanol, en presencia de un catalizador ácido, como cloruro de hidrógeno o ácido sulfúrico, en un disolvente inerte (por ejemplo: uno de los alcoholes $\text{C}_1\text{-C}_6$ que puede ser utilizado como el material inicial descrito anteriormente; un hidrocarburo halogenado, como cloruro de metileno; o un éter, como tetrahidrofurano o dioxano) a temperatura de 0°C a 100°C durante un período de 1 a 24 horas, o haciendo reaccionar el correspondiente ácido carboxílico con un agente halogenador (p. ej. pentacloruro de fósforo, cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo) en un disolvente inerte (por ejemplo: un hidrocarburo halogenado, como cloruro de metileno; un éter, como tetrahidrofurano o dioxano; o un hidrocarburo aromático, como benceno o tolueno) a temperatura alrededor de temperatura ambiente durante un período de 30 minutos a 5 horas para dar el correspondiente haluro de acilo, que se hace reaccionar entonces con el correspondiente alcohol en un disolvente inerte (p. ej. benceno o cloruro de metileno) en presencia de una base (por ejemplo trietilamina; de todas formas, en el caso del *t*-butil éster, se prefiere el uso *t*-butóxido de potasio como base) a temperatura alrededor de temperatura ambiente durante un período de 30 minutos a 10 horas. El compuesto deseado puede ser recuperado mediante métodos convencionales, por ejemplo, mediante un método similar al descrito en el Paso A1.

(iii) *Formación de un grupo carbamoilo*

La conversión de un grupo carboxílico representado por R^5 a un grupo de fórmula $-\text{CONR}^8\text{R}^9$, en el cual R^8 y R^9 son como se han definido anteriormente, puede ser llevada a cabo usando métodos bien conocidos, por ejemplo por reacción del compuesto ácido carboxílico, en el cual el grupo R^7 esté protegido, con un compuesto de fórmula (VI):



en el cual R^8 y R^9 son como se han definido anteriormente.

Esta reacción consiste en la formación de un enlace peptídico y es generalmente bien conocida en el campo de que la química orgánica sintética. Puede ser llevada a cabo en un solvente inerte (preferentemente un hidrocarburo halogenado, más preferentemente un hidrocarburo halogenado alifático, tal como

cloruro de metileno o cloroformo; un éster, tal como acetato de etilo; un éter, tal como tetrahidrofurano o dioxano; o una amida, tal como N,N-dimetilacetamida o N,N-dimetil-formamida) en presencia de un agente condensante.

5 Ejemplos de agentes condensantes los cuales pueden ser usados en esta reacción incluyen: carbodiimidias, tales como N,N-diciclohexilcarbodiimida o hidrocloreto de 1-(3-dimetilamino-propil)-3-etilcarbodiimida; compuestos fosforílicos, tales como azida difenilfosforílica o cianuro dietilfosforílico; carbonildiimidazol; y dietilazodicarboxilato de trifenilfosfina. De éstos, preferimos las carbodiimidias y las azidas difenilfosforílicas. Cuando se usa un compuesto fosforílico, la reacción es llevada a cabo preferentemente en presencia de una amina terciaria, tal como trietilamina o N-metil-morfolina.

10 Alternativamente, la reacción en este paso puede ser llevada a cabo por reacción del ácido carboxílico con un cloroformiato de cadena más baja tal como cloroformiato etílico o cloroformiato isobutílico, en presencia de una amina terciaria, tal como trietilamina o N-metil-morfolina, para producir un anhídrido ácido mezclado, o por reacción del ácido carboxílico con N-hidroxisuccinimida, N-hidroxi-benzotriazol o p-nitrofenol o similares en presencia de una carbodiimida, tal como N,N-diciclohexil-carbodiimida, para producir el éster activo correspondiente, y subsiguientemente reaccionando el anhídrido ácido mezclado o el éster activo con el compuesto de amina de fórmula (VI).

20 Como otra alternativa, la reacción en este paso puede ser llevada a cabo por reacción del ácido carboxílico con un agente halogenante, tal como el pentacloruro de fósforo, cloruro de oxalilo o cloruro de tionilo, en un solvente inerte (por ejemplo: un hidrocarburo halogenado, tal como el cloruro de metileno; un éter, tal como el tetrahidrofurano o el dioxano; o un hidrocarburo aromático, tal como el benceno o tolueno) para dar el correspondiente haluro acílico, y luego reaccionando el haluro acílico con la amina del compuesto de fórmula (VI).

25 Todas estas reacciones pueden tener lugar en un amplio rango de temperaturas, y la temperatura de reacción precisa no es crucial para esta invención. En general, hemos encontrado que es conveniente que la reacción tenga lugar a una temperatura de -20°C a 100°C, más preferentemente desde -5°C a 50°C. El tiempo requerido para la reacción puede también variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, siendo los más notorios la temperatura de reacción y la naturaleza de los reactivos y el solvente empleados. Sin embargo, siempre que la reacción sea efectuada bajo las condiciones preferentes descritas anteriormente, deberá ser usualmente suficiente un período desde 30 minutos a 24 horas, más preferentemente de 1 a 16 horas.

35 Después de que sea completada la reacción, el producto de reacción puede ser recuperado de la mezcla de reacción por medios convencionales. Por ejemplo, los materiales insolubles en el sistema de reacción son filtrados; un solvente orgánico inmiscible en agua, tal como el acetato de etilo, y agua son añadidos al filtrado; la capa orgánica de solvente es separada y secada con una agente secante, tal como el sulfato magnésico anhídrido; y luego el solvente es destilado y retirado para dejar el producto deseado. El producto de reacción puede, si es necesario, ser adicionalmente purificado por métodos convencionales, por ejemplo por recristalización o por las varias técnicas cromatográficas, de las que destacamos la cromatografía de capa delgada preparativa o cromatografía de columna.

45 *(iv) Eliminación de los grupos protectores de tetrazolilo*

Esto puede realizarse por reacción del compuesto protegido con un ácido. La reacción es normalmente y preferentemente efectuada en un solvente inerte.

50 La reacción es normalmente y preferentemente efectuada en presencia de un solvente. No hay ninguna restricción particular sobre la naturaleza del solvente a emplearse, siempre que no tenga ningún efecto adverso sobre la reacción o sobre los reactivos involucrados y que pueda disolver los reactivos, al menos en parte. Ejemplos de solventes apropiados incluyen: agua; un ácido orgánico, como el ácido acético; un éter, como tetrahidrofurano o dioxano; un alcohol, tales como metanol, etanol o t-butanol; una cetona, tales como acetona o metil etil cetona; o una mezcla de cualquier otros dos o más de éstos solventes. De estos, preferimos el agua, un ácido orgánico, un alcohol o una mezcla de ellos.

60 No hay ninguna limitación particular sobre la naturaleza del ácido usado en la reacción, siempre y cuando pueda funcionar normalmente como ácido de Bronsted. Ejemplos preferidos de este tipo de ácidos incluyen: ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido fórmico, ácido oxálico, ácido metanosulfónico, ácido *p*-toluensulfónico o ácido trifluoroacético; y ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido hidrobromico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico. De estos, preferimos ácido acético, ácido fórmico, ácido

trifluoroacético o ácido clorhídrico.

La reacción puede tener lugar en un rango amplio de temperaturas, y una temperatura de reacción precisa no es crucial para esta invención. En general, encontramos conveniente llevar a cabo la reacción a una temperatura desde -10°C a 120°C, más preferentemente desde 0°C a 100°C. El tiempo requerido para la reacción puede también variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, siendo los más notorios la temperatura de reacción y la naturaleza de los reactivos y el solvente empleados. Sin embargo, siempre que la reacción sea efectuada bajo las condiciones preferidas descritas anteriormente, un período desde 0,5 a 24 horas, más preferentemente desde 1 a 16 horas, usualmente deberá ser suficiente.

Una vez completada la reacción, el producto deseado de esta reacción puede ser recuperado a partir de la mezcla de reacción por métodos convencionales. Por ejemplo, después de destilar el solvente, el residuo es disuelto en agua y en un solvente orgánico inmiscible en agua. La capa orgánica que contiene el compuesto deseado es separada y secada con sulfato magnésico anhidro. Después de destilar el solvente, puede obtenerse el compuesto deseado. El producto de la reacción puede, si es necesario, ser adicionalmente purificado por métodos convencionales, por ejemplo, por recristalización o por las varias técnicas cromatográficas, siendo las más notorias la cromatografía preparativa de capa delgada o cromatografía de columna.

(v) *Conversión de un grupo ciano a un grupo tetrazolilo*

En este paso, un grupo ciano es convertido a un grupo a un grupo tetrazolilo por reacción del compuesto ciano con un azida de metal alcalino.

La reacción es normalmente y preferentemente efectuada en presencia de un solvente. No hay ninguna restricción particular sobre la naturaleza del solvente que va a ser empleado, siempre y cuando no tenga ningún efecto adverso sobre la reacción o sobre los reactivos involucrados y que pueda disolver los reactivos, al menos en parte. Ejemplos de solventes apropiados incluyen: amidas, tales como N,N-dimetilformamida o N,N-dimetilacetamida; éteres, tales como dioxano ó 1,2-dimetoxietano; y sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido.

Ejemplos de azidas de metal alcalino apropiadas incluyen azida lítica, azida sódica y azida potásica, de las cuales la azida sódica es preferida. No hay ninguna restricción particular sobre la cantidad de azida de metal alcalino empleada, pero preferimos generalmente usar de 1 a 5 equivalentes, más preferentemente de 1 a 3 equivalentes, de la azida de metal alcalino por equivalente del compuesto ciano.

También preferimos llevar a cabo la reacción en presencia de un haluro de amonio, por ejemplo fluoruro de amonio, cloruro de amonio o bromuro de amonio, de los cuales el cloruro de amonio es el preferido. No hay ninguna restricción particular sobre la cantidad de haluro de amonio empleada, pero preferimos generalmente usar desde 0,5 a 2 equivalentes, más preferentemente desde 1 a 1,2 equivalentes, del haluro de amonio por equivalente del compuesto ciano.

La reacción puede tener lugar en un amplio rango de temperaturas, y una temperatura de reacción precisa no es crucial para esta invención. En general, encontramos conveniente llevar a cabo la reacción a una temperatura de 70 a 150°C, más preferentemente desde 80 a 120°C. El tiempo requerido para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, siendo los más notorios la temperatura de reacción y la naturaleza de los reactivos y solvente empleados. Sin embargo, siempre que la reacción sea efectuada bajo las condiciones preferidas descritas anteriormente, un período desde 10 horas a 7 días, más preferentemente de 1 a 5 días, será usualmente suficiente.

Alternativamente, el grupo ciano puede ser convertido a un grupo tetrazolilo por reacción del compuesto ciano con una azida de triaquilestaño o una azida de triarilestaño, y luego tratando el compuesto de estaño resultante con un ácido, una base o un fluoruro de metal alcalino.

La reacción del compuesto ciano con la azida de triaquilestaño o la azida de triarilestaño es normalmente y preferentemente efectuada en presencia de un solvente. No hay ninguna restricción particular sobre la naturaleza del solvente que va a ser empleado, siempre y cuando no tenga ningún efecto adverso sobre la reacción o sobre los reactivos involucrados y que pueda disolver los reactivos, al menos en parte. Ejemplos de solventes apropiados incluyen: hidrocarburos, los cuales pueden ser hidrocarburos alifáticos o aromáticos, tales como el benceno, tolueno, xileno o heptano; hidrocarburos halogenados, especialmente hidrocarburos halogenados alifáticos, tales como 1,2-dicloroetano o cloroformo; éteres, tales como dioxano ó 1,2-dimetoxietano; amidas, tales como N,N-dimetilformamida o N,N-dimetilacetamida; y ésteres, como

acetato de etilo o acetato butílico.

Aunque no hay ninguna limitación particular sobre la naturaleza de la azida de trialkilestaño o la azida de triarilestaño, y cualquier compuesto del tipo comúnmente usado en reacciones de este tipo pueden ser igualmente empleadas aquí, preferimos generalmente usar: una azida de trialkilestaño en la cual cada uno de los grupos alquilo (los cuales pueden ser los mismos o diferentes, aunque preferentemente los mismos) tenga de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo la azida de trimetilestaño, la azida de trietilestaño o la azida de tributilestaño; o una azida de triarilestaño en la cual cada uno de los grupos arilo (los cuales pueden ser los mismos o diferentes, aunque preferentemente los mismos) son como se han definido anteriormente con relación a los grupos arilo de los grupos arilialquilo anteriores, preferentemente un fenilo o un grupo fenilo sustituido, por ejemplo la azida de trifenilestaño o la azida de tritolilestaño. La cantidad de azida de trialkilestaño o azida de triarilestaño empleada no es crucial, aunque es preferida una cantidad de 1 a 3 equivalentes por equivalente de compuesto ciano, y de 1 a 2 equivalentes es más preferida.

La reacción del compuesto ciano con la azida de trialkilestaño o azida de triarilestaño puede tener lugar en un amplio rango de temperaturas, y una temperatura de reacción precisa no es crucial para esta invención. En general, encontramos conveniente llevar a cabo la reacción a una temperatura desde 60 hasta 150°C, más preferentemente desde 80 a 120°C. El tiempo requerido para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, siendo los más notorios la temperatura de reacción y la naturaleza de los reactivos y el solvente empleados. Sin embargo, siempre que la reacción sea efectuada bajo las condiciones preferidas descritas anteriormente, un período de 8 horas a 7 días, más preferentemente de 1 a 5 días, será usualmente suficiente.

El compuesto que contiene estaño producido en esta reacción es luego tratado con un ácido, una base o un fluoruro de metal alcalino, para convertirlo en el compuesto tetrazolilo deseado. Cualquier ácido, base o fluoruro de metal alcalino comúnmente usado por este tipo de reacciones puede ser utilizado en esta reacción, y ejemplos de compuestos apropiados incluyen: ácidos, especialmente ácidos minerales, tales como el ácido clorhídrico o el ácido sulfúrico; bases, especialmente bases inorgánicas, tales como carbonatos de metales alcalinos e hidrógenocarbonatos (por ejemplo carbonato sódico, carbonato potásico, hidrógenocarbonato sódico o hidrógenocarbonato potásico) o hidróxidos de metales alcalinos (por ejemplo hidróxido sódico o hidróxido potásico); y fluoruros de metales alcalinos, tales como fluoruro de litio, fluoruro de sodio o fluoruro de potasio.

La reacción es normalmente y preferentemente efectuada en presencia de un solvente. No hay ninguna restricción particular sobre la naturaleza del solvente que va a ser empleado, siempre y cuando no tenga ningún efecto adverso sobre la reacción o sobre los reactivos involucrados y que pueda disolver los reactivos, al menos en parte. Ejemplos de solventes apropiados incluyen aquellos mencionados anteriormente para la reacción del compuesto ciano con la azida de trialkilestaño o la azida de triarilestaño y otros solventes, tales como alcoholes (por ejemplo metanol o etanol), agua o alcoholes acuosos. La reacción puede tener lugar en un amplio rango de temperaturas, y una temperatura de reacción precisa no es crucial para esta invención. En general, encontramos conveniente llevar a cabo la reacción a una temperatura entre 0°C y 100°C, preferentemente a temperatura ambiente. El tiempo requerido para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, siendo los más notorios la temperatura de reacción y la naturaleza de los reactivos y el solvente empleados. Sin embargo, siempre que la reacción sea efectuada bajo las condiciones preferidas descritas anteriormente, un período de 30 minutos a 3 días, más preferentemente de 1 hora a 24 horas, será usualmente suficiente.

Un método alternativo adicional de convertir un grupo ciano en un grupo tetrazolilo es reaccionar el compuesto ciano con un haluro de trialkilestaño o haluro de triarilestaño, en presencia de una azida de metal alcalino, después de lo cual el compuesto de estaño resultante es tratado con un ácido, una base o un fluoruro de metal alcalino.

La reacción del compuesto ciano el haluro trialkilestaño o el haluro de triarilestaño en presencia de una azida de metal alcalino es normalmente y preferentemente efectuada en presencia de un solvente. No hay ninguna restricción particular sobre la naturaleza del solvente que va a ser empleado, siempre y cuando no tenga ningún efecto adverso sobre la reacción o sobre los reactivos involucrados y que pueda disolver los reactivos, al menos en parte. Ejemplos de solventes apropiados incluyen: hidrocarburos, pudiendo ser hidrocarburos alifáticos o aromáticos, tales como benceno, tolueno, xileno o heptano; hidrocarburos halogenados, especialmente hidrocarburos halogenados alifáticos, tales como 1,2-dicloroetano o cloroformo; éteres, tales como dioxano ó 1,2-dimetoxietano; cetonas, tales como acetona o metiletil cetona; amidas, tales como N,N-dimetilformamida o N,N-dimetilacetamida; y ésteres, tales como el acetato

de etilo o acetato butílico.

Aunque no hay ninguna limitación particular sobre la naturaleza del triarilestaño o del haluro de triarilestaño, y cualquier compuesto de este tipo comúnmente usado en reacciones de este tipo puede ser igualmente empleado aquí, preferimos generalmente usar: un haluro de triarilestaño en el cual cada uno de los grupos alquilo (los cuales pueden ser los mismos o diferentes, aunque preferentemente los mismos) tenga de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo cloruro de trimetilestaño, bromuro de trimetilestaño, cloruro de trietilestaño o cloruro de tributilestaño; o un haluro de triarilestaño en el cual cada uno de los grupos arilo (los cuales pueden ser los mismos o diferentes, aunque preferentemente los mismos) son como se han definido anteriormente con relación a los grupos arilo de los grupos arilialquilo anteriores, preferentemente un fenilo o un grupo fenilo sustituido, por ejemplo cloruro de trifenilestaño o cloruro de tritolilestaño. La cantidad de haluro triarilestaño o haluro de triarilestaño empleada no es crucial, aunque una cantidad de 1 a 3 equivalentes por equivalente de compuesto ciano es preferida, y de 1 a 2 equivalentes es más preferida.

No hay ninguna restricción particular sobre la azida de metal alcalino que también es empleada en esta reacción. Ejemplos incluyen azida lítica, azida sódica y azida potásica, de los cuales la azida sódica es preferida. La cantidad de azida de metal alcalino empleada no es crucial, aunque una cantidad de 1 a 3 equivalentes por equivalente de compuesto ciano es preferida, y de 1 a 2 equivalentes es más preferida.

La reacción del compuesto ciano con el haluro de triarilestaño o haluro de triarilestaño en presencia de una azida de metal alcalino puede tener lugar en un amplio rango de temperaturas, y una temperatura de reacción precisa no es crucial para esta invención. En general, encontramos conveniente llevar a cabo la reacción a una temperatura de 60 a 150°C, más preferentemente desde 80 a 120°C. El tiempo requerido para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, siendo los más notorios la temperatura de reacción y la naturaleza de los reactivos y solvente empleados. Sin embargo, siempre que la reacción sea efectuada bajo las condiciones preferidas descritas anteriormente, un período desde 8 horas a 7 días, más preferentemente de 1 a 5 días, será usualmente suficiente.

El compuesto que contiene estaño producido en esta reacción es luego tratado con un ácido, una base o un fluoruro de metal alcalino, para convertirlo en el compuesto tetrazolilo deseado. La reacción es esencialmente la misma reacción del compuesto que contiene estaño (producido por reacción del compuesto ciano con una azida de triarilestaño o azida de triarilestaño) con un ácido, una base o un fluoruro de metal alcalino, y puede ser llevada a cabo utilizando los mismos solventes y condiciones de reacción.

(vi) Conversión de un grupo alquilcarbamoilo o un grupo carbamoilo a un grupo ciano

Para convertir un grupo alquilcarbamoilo a un grupo ciano, el compuesto alquilcarbamoilo es reaccionado con un compuesto halógeno capaz de actuar como agente halogenante, preferentemente agente clorante, por ejemplo cloruro de oxalilo, oxiclорuro de fósforo o cloruro de sulfonilo. No hay ninguna restricción particular sobre la cantidad de compuesto halógeno empleado, aunque nosotros generalmente encontramos conveniente usar de 1 a 3 equivalentes, más preferentemente de 1 a 2 equivalentes, por equivalente del compuesto alquilcarbamoilo.

La reacción es normalmente y preferentemente efectuada en presencia de un solvente. No hay ninguna restricción particular sobre la naturaleza del solvente que va a ser empleado, siempre y cuando no tenga ningún efecto adverso sobre la reacción o sobre los reactivos involucrados y que pueda disolver los reactivos, al menos en parte. Ejemplos de solventes apropiados incluyen: hidrocarburos, los cuales pueden ser hidrocarburos alifáticos o aromáticos, tales como benceno, tolueno, xileno o heptano; hidrocarburos halogenados, especialmente hidrocarburo halogenado alifáticos, tales como cloruro de metileno o cloroforno; éteres, tales como dioxano, tetrahidrofurano o dietil éter; y ésteres, tales como el acetato de etilo o acetato butílico.

La reacción puede tener lugar en un amplio rango de temperaturas, y una temperatura de reacción precisa no es crucial para esta invención. En general, encontramos conveniente llevar a cabo la reacción a una temperatura de -10 a 100°C, más preferentemente de 0 a 50°C. El tiempo requerido para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, siendo los más notorios la temperatura de reacción y la naturaleza de los reactivos y solvente empleados. Sin embargo, siempre que la reacción sea efectuada bajo las condiciones preferidas descritas anteriormente, un período de 10 minutos a 16 horas, más preferentemente desde 30 minutos a 6 horas, será usualmente suficiente.

Para convertir un grupo carbamoilo a un grupo ciano, el compuesto carbamoilo es reaccionado

con un agente deshidratante, por ejemplo anhídrido acético, anhídrido trifluoroacético, anhídrido metanosulfónico, anhídrido trifluorometanosulfónico, cloruro de oxalilo o cloruro de sulfonilo, en presencia de una amina orgánica, por ejemplo trietilamina, piridina o N-metilmorfolina.

5 La reacción es normalmente y preferentemente efectuada en presencia de un solvente. No hay ninguna restricción particular sobre la naturaleza del solvente que va a ser empleado, siempre y cuando no tenga ningún efecto adverso sobre la reacción o sobre los reactivos involucrados y que pueda disolver los reactivos, al menos en parte. Ejemplos de solventes apropiados incluyen: hidrocarburos, los cuales pueden ser hidrocarburos alifáticos o aromáticos, tales como benceno, tolueno, xileno o heptano; hidrocarburos
10 halogenados, especialmente hidrocarburo halogenado alifáticos, tales como cloruro de metileno o clorofor-
mo; éteres, tales como dioxano, tetrahidrofurano o dietil éter; y ésteres, tales como el acetato de etilo o acetato butílico.

15 La reacción puede tener lugar en un amplio rango de temperaturas, y una temperatura de reacción precisa no es crucial para esta invención. En general, encontramos conveniente llevar a cabo la reacción a una temperatura desde -10 a 100°C, más preferentemente de 0 a 50°C. El tiempo requerido para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, siendo los más notorios la temperatura de reacción y la naturaleza de los reactivos y solvente empleados. Sin embargo, siempre que la reacción sea efectuada bajo las condiciones preferidas descritas anteriormente, un período desde
20 10 minutos a 16 horas, más preferentemente desde 30 minutos a 6 horas, será usualmente suficiente.

El producto deseado de estas reacciones puede ser recuperado a partir de la mezcla de reacción por métodos convencionales, por ejemplo por neutralización de la mezcla con una base débil, tal como hidrógenocarbonato sódico y luego desarrollando el producto de una manera similar a la descrita en Paso
25 A1 del Esquema de Reacción A.

El compuesto ciano así obtenido puede luego ser convertido al compuesto tetrazolilo correspondiente, usando cualquiera de las reacciones descritas anteriormente.

30 (vii) Eliminación de los grupos hidroxiprotectores

Donde R⁴ representa un grupo acilo, el cual puede ser considerado como un grupo hidroxiprotector, el grupo protector es eliminado, para producir un compuesto en el cual R⁴ representa un átomo de hidrógeno. La naturaleza de la reacción empleada para eliminar el grupo protector, dependerá, por
35 supuesto, de la naturaleza del grupo protector, bien conocido en el campo de estudio, y cualquiera de las muchas reacciones bien conocidas usada para la desprotección de compuestos de este tipo puede ser igualmente usada aquí.

Donde el grupo hidroxiprotector es un grupo acilo alifático, un grupo benzoílo o un grupo alcóxicarbonilo, puede ser eliminado por tratamiento del compuesto protegido con una base.
40

No hay ninguna limitación particular sobre la naturaleza de la base usada, siempre y cuando no afecte a otras partes del compuesto. Ejemplos preferidos de este tipo de bases incluyen: alcóxidos metálicos, especialmente alcóxidos de metales alcalinos, tales como metóxido sódico; carbonatos de metales alcalinos,
45 tales como carbonato sódico o carbonato potásico; hidróxidos de metales alcalinos, tales como hidróxido sódico o hidróxido potásico; y amoníaco, el cual esté preferentemente en la forma de amoníaco acuoso o una solución concentrada de amoníaco en metanol.

La reacción es normalmente y preferentemente efectuada en presencia de un solvente. No hay ninguna restricción particular sobre la naturaleza del solvente que va a ser empleado, siempre y cuando no tenga ningún efecto adverso sobre la reacción o sobre los reactivos involucrados y que pueda disolver los reactivos, al menos en parte. Ejemplos de solventes apropiados incluyen: agua; solventes orgánicos, tales como alcoholes (por ejemplo metanol, etanol o propanol) o éteres (por ejemplo tetrahidrofurano o dioxano); o una mezcla de agua y uno o más de esos solventes orgánicos.
50

55 La reacción puede tener lugar en un amplio rango de temperaturas, y una temperatura de reacción precisa no es crucial para esta invención. En general, encontramos conveniente llevar a cabo la reacción a una temperatura desde 0°C a 150°C, más preferentemente desde 0°C a 60°C. El tiempo requerido para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, siendo los más notorios la temperatura de reacción y la naturaleza de los reactivos y solvente empleados. Sin embargo, siempre que la reacción sea efectuada bajo las condiciones preferidas descritas anteriormente, un período desde
60 1 a 20 horas, más preferentemente de 1 a 16 horas, será usualmente suficiente.

Después de completarse cualquiera de las reacciones anteriores, el compuesto deseado de la invención puede ser recuperado a partir de la mezcla de reacción por métodos convencionales dependiendo de la naturaleza de la reacción y del medio de reacción. Un ejemplo de una de dichas técnicas comprende: la neutralización apropiada de la mezcla de reacción; eliminación de cualquier material insoluble que pueda estar en la mezcla, por ejemplo por filtración; añadiendo un solvente orgánico inmiscible en agua; lavando con agua; y finalmente destilando el solvente. El producto resultante puede, si es necesario, ser purificado por métodos convencionales, por ejemplo, por recristalización, o por las varias técnicas cromatográficas, siendo las más notorias la cromatografía preparativa de capa delgada o la cromatografía de columna.

Bajo las condiciones usadas para la eliminación del grupo hidroxiprotector, puede tener lugar ocasionalmente la desprotección simultánea de un grupo carboxilo protegido.

(viii) Alquilación y acilación de grupos hidroxilo

Alquilación de un grupo hidroxilo puede ser llevada a cabo reaccionando el compuesto hidroxilo con un haluro de alquilo en el cual el grupo alquilo tenga 1 ó 2 átomos de carbono, preferentemente yoduro de metilo, yoduro de etilo o bromuro de etilo, o un sulfato de dialquilo (en el cual cada grupo alquilo tenga 1 ó 2 átomos de carbono que pueden ser los mismos o diferentes, aunque preferentemente mejor que sean iguales), tales como el sulfato dimetilico o sulfato dietílico.

La reacción es normalmente y preferentemente efectuada en presencia de un solvente. No hay ninguna restricción particular sobre la naturaleza del solvente que va a ser empleado, siempre y cuando no tenga ningún efecto adverso sobre la reacción o sobre los reactivos involucrados y que pueda disolver los reactivos, al menos en parte. Ejemplos de solventes apropiados incluyen: amidas, tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o N-metilpirrolidiona; cetonas, tales como acetona o metil etil cetona; o sulfóxidos, como dimetil sulfóxido.

La reacción es efectuada en presencia de una base, la naturaleza de la cual no es crucial, siempre y cuando no cause daño a los reactivos o productos. Ejemplos preferidos de bases que pueden ser usadas incluyen hidruros de metales alcalinos, tales como hidruro sódico, hidruro potásico o hidruro lítico. La reacción puede tener lugar en un amplio rango de temperaturas, y una temperatura de reacción precisa no es crucial para esta invención. En general, encontramos conveniente llevar a cabo la reacción a una temperatura desde 0°C a 120°C, más preferentemente de 20°C a 80°C. El tiempo requerido para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, siendo los más notorios la temperatura de reacción y la naturaleza de los reactivos y solvente empleados. Sin embargo, siempre que la reacción sea efectuada bajo las condiciones preferidas descritas anteriormente, un período de 30 minutos a 24 horas, más preferentemente desde 1 a 16 horas, será usualmente suficiente.

La acilación de un grupo hidroxilo puede ser también llevada a cabo por métodos bien conocidos comúnmente usados en química orgánica sintética. Por ejemplo, puede ser llevada a cabo reaccionando el compuesto hidroxilo con: un haluro de alcanóilo, conteniendo de 2 a 5 átomos de carbono, tales como cloruro de acetilo, cloruro de propionilo, bromuro de butirilo o cloruro de valerilo; a anhídrido de ácido carboxílico o anhídrido de ácido carboxílico mezclado, en el cual el grupo derivado de él o cada ácido carboxílico contenga de 1 a 5, preferentemente de 2 a 5, átomos de carbono, tales como una mezcla de anhídrido de ácido fórmico y ácido acético, anhídrido acético, anhídrido propiónico o anhídrido valérico; un haluro de alcóxicarbonilo, en el cual el grupo alcóxi contiene de 1 a 4 átomos de carbono, tales como cloruro de metóxicarbonilo, bromuro de metóxicarbonilo, cloruro de etóxicarbonilo, cloruro de propóxicarbonilo o cloruro de butóxicarbonilo; un haluro arilcarbonilo, tales como cloruro de benzoílo o bromuro de benzoílo; o un cloruro de alquenoílo que contenga de 3 a 5 átomos de carbono, tales como el cloruro de acríloílo, cloruro de metacríloílo, cloruro de crotonoílo, cloruro de 3-metil-2-butenóilo o cloruro de 2-metil-2-butenóilo.

La reacción es normalmente y preferentemente efectuada en presencia de un solvente. No hay ninguna restricción particular sobre la naturaleza del solvente que va a ser empleado, siempre y cuando no tenga ningún efecto adverso sobre la reacción o sobre los reactivos involucrados y que pueda disolver los reactivos, al menos en parte. Ejemplos de solventes apropiados incluyen: hidrocarburos halogenados, especialmente hidrocarburo halogenado alifáticos, tales como cloruro de metileno o cloroformo; ésteres, tales como el acetato de etilo; y éteres, tales como tetrahidrofurano o dioxano. La reacción es efectuada en presencia de una base, preferentemente una amina orgánica terciaria, tal como trietilamina, piridina, dietilisopropilamina ó 4-dimetilaminopiridina. La reacción puede tener lugar en un amplio rango de temperaturas, y una temperatura de reacción precisa no es crucial para esta invención. En general, encontramos conveniente llevar a cabo la reacción a una temperatura de -10°C a 120°C, más preferentemente

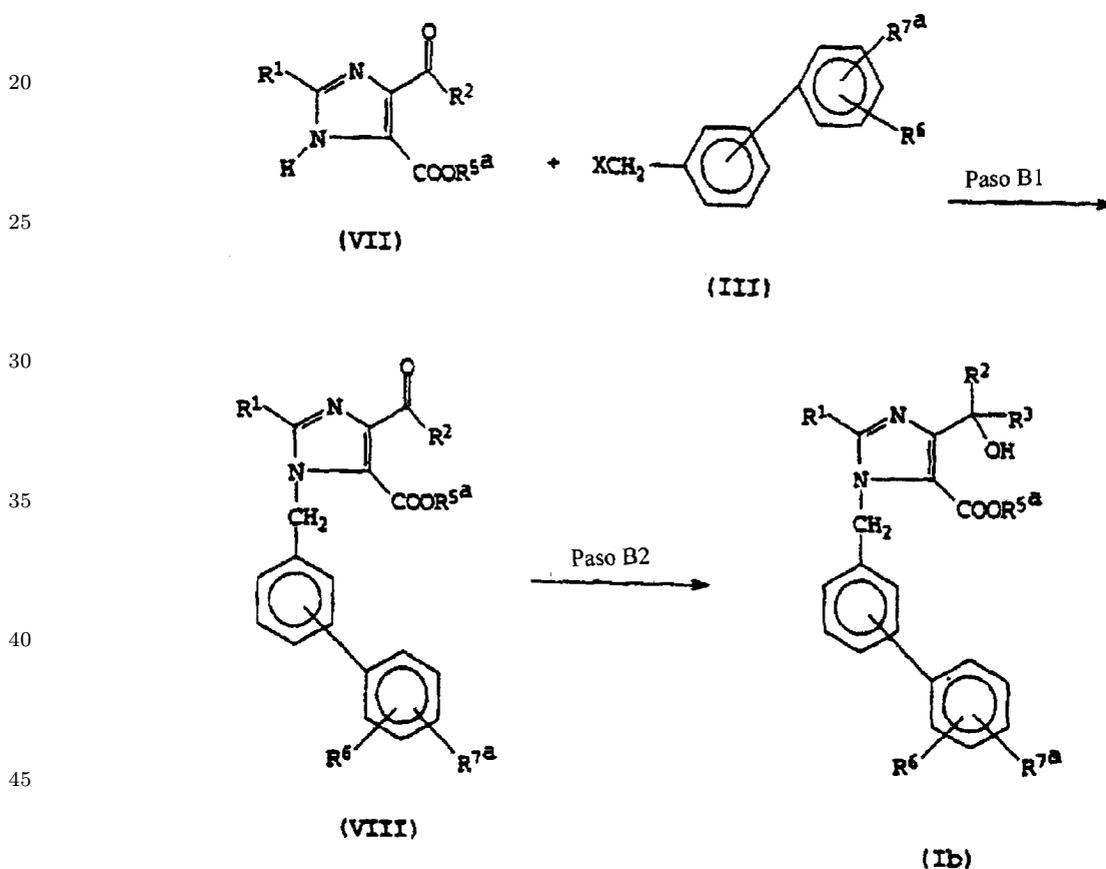
de 0°C a 80°C. El tiempo requerido para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, siendo los más notorios la temperatura de reacción y la naturaleza de los reactivos y solvente empleados. Sin embargo, siempre que la reacción sea efectuada bajo las condiciones preferidas descritas anteriormente, un período de 30 minutos a 24 horas, más preferentemente de 1 a 16 horas, será usualmente suficiente.

Después de completarse cualquiera de las reacciones anteriores, el producto deseado puede ser recuperado a partir de la mezcla de reacción por métodos convencionales. Por ejemplo, un método de recuperación apropiado es el ya descrito para la recuperación del producto del Paso A1.

Esquema de Reacción B

Compuestos de fórmula (Ia) en los cuales R^4 representa un átomo de hidrógeno, es decir, los compuestos de fórmula (Ib), pueden ser preparados como se muestra en el siguiente Esquema de Reacción B:

ESQUEMA DE REACCIÓN B



En las fórmulas de arriba, R^1 , R^2 , R^3 , R^{5a} , R^6 , R^{7a} y X son como se han definido anteriormente, y R^{5a} preferentemente representa un grupo diferente de un átomo de hidrógeno.

En el Paso B1, un compuesto de imidazol-5-carboxilato de fórmula (VII) es reaccionado con un compuesto de bifenilmetilo de fórmula (III), para dar un compuesto de fórmula (VIII). Esta reacción es esencialmente la misma que la del Paso A1 del Esquema de Reacción A, y puede ser llevada a cabo utilizando los mismos reactivos y condiciones de reacción.

En el Paso B2, un compuesto de fórmula (Ib) es preparado reaccionando un compuesto de fórmula (VIII) con un reactivo de Grignard de fórmula, $R^{3a}-Mg-X$ (en el cual R^{3a} representa cualquiera de los grupos definidos más arriba para R^3 , y X es como se ha definido anteriormente).

La reacción del compuesto de fórmula (VIII) con un reactivo de Grignard es normalmente y preferentemente efectuada en presencia de un solvente. No hay ninguna restricción particular sobre la naturaleza

del solvente que va a ser empleado, siempre y cuando no tenga ningún efecto adverso sobre la reacción o sobre los reactivos involucrados y que pueda disolver los reactivos, al menos en parte. Ejemplos de solventes apropiados incluyen: hidrocarburos, los cuales pueden ser alifáticos o aromáticos, tales como hexano o tolueno; hidrocarburos halogenados, especialmente hidrocarburos halogenados alifáticos, como cloruro de metileno ó 1,2-dicloroetano; y éteres, como tetrahidrofurano o dietil éter, de los cuales los éteres e hidrocarburos halogenados son preferidos.

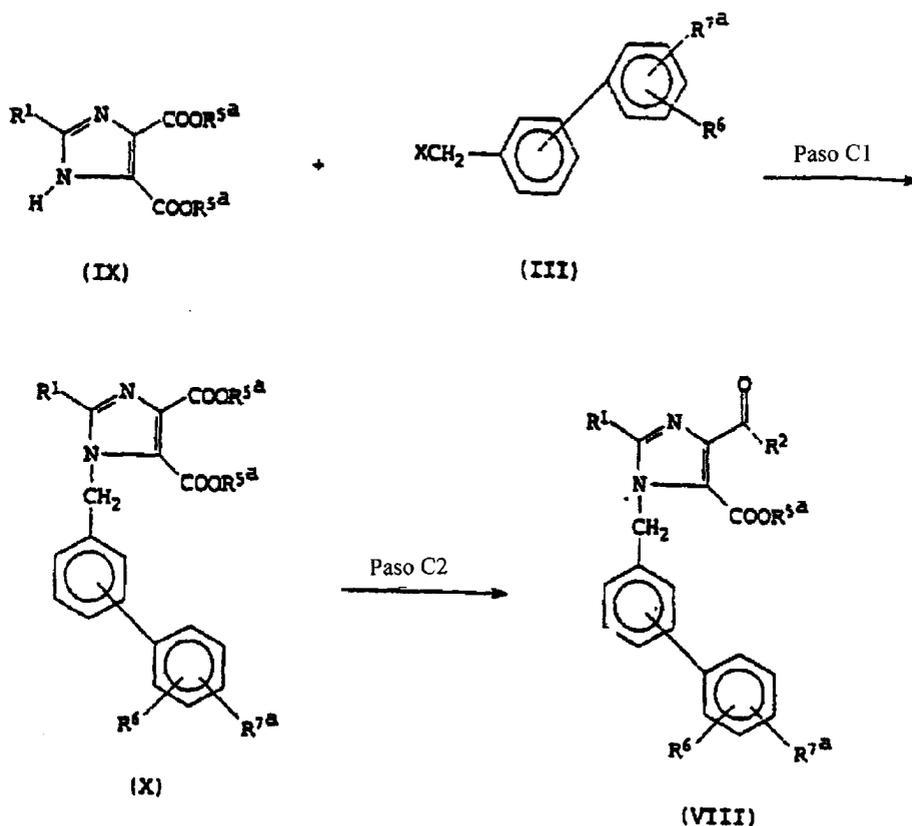
La reacción puede tener lugar en un amplio rango de temperaturas, y una temperatura de reacción precisa no es crucial para esta invención. En general, encontramos conveniente llevar a cabo la reacción a una temperatura de -50°C a 100°C, más preferentemente de -10°C a 50°C. El tiempo requerido para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, siendo los más notorios la temperatura de reacción y la naturaleza de los reactivos y solvente empleados. Sin embargo, siempre que la reacción sea efectuada bajo las condiciones preferidas descritas anteriormente, un período desde 30 minutos a 24 horas, más preferentemente desde 1 a 16 horas, será usualmente suficiente.

Después de la terminación de cualquiera de las reacciones anteriores, los compuestos deseados de cada reacción pueden ser recuperado a partir de la mezcla de reacción por métodos convencionales. Por ejemplo, un procedimiento apropiado de recuperación comprende: mezclar la mezcla de reacción con agua o con una solución acuosa de cloruro de amonio; y agitándola a temperatura ambiente, después de lo cual es extraída con un solvente inmiscible en agua, como el acetato de etilo. El extracto puede ser luego lavado con agua y secado con un agente secante, como el sulfato magnésico anhidro, después de lo cual el solvente es destilado; si es necesario, el producto puede ser adicionalmente purificado por métodos convencionales, por ejemplo, por recristalización, o por las varias técnicas cromatográficas, siendo las más notorias la cromatografía preparativa de capa delgada o cromatografía de columna.

Esquema de Reacción C

Compuestos de formula (VIII), los cuales son intermedios en el Esquema de Reacción B, pueden ser preparados como se muestra en el Esquema de Reacción C:

ESQUEMA DE REACCIÓN C



En las fórmulas de arriba, R¹, R², R^{5a}, R⁶, R^{7a} y X son como se han definido anteriormente, y R^{5a}

preferentemente representa un grupo diferente de un átomo de hidrógeno.

5 En el Paso C1 de este Esquema de Reacción, un compuesto imidazol-5-carboxilato de fórmula (IX) es reaccionado con un compuesto bifenilmetilo de fórmula (III), para dar un compuesto dicarboxilato de fórmula (X). Esta reacción es esencialmente la misma que la descrita anteriormente en el Paso A1 del Esquema de Reacción A, y puede ser llevada a cabo utilizando los mismos reactivos y condiciones de reacción.

10 En el Paso C2 de este Esquema de Reacción, el compuesto dicarboxilato de fórmula (X) obtenido como se muestra en el Paso C1 es reaccionado con aproximadamente un equivalente de un reactivo de Grignard de fórmula $R^{2a}MgX$ (en el cual X es como se ha definido anteriormente y R^{2a} representa cualquiera de los grupos definidos más arriba para R^2) para dar el compuesto de fórmula (VIII). Estas reacciones son esencialmente las mismas que aquellas descritas anteriormente en el Paso B2 del Esquema de Reacción B, y puede ser llevada a cabo utilizando los mismos reactivos y condiciones de reacción.

15 Después de la terminación de cualquiera de las reacciones anteriores, el producto deseado de la reacción puede ser recuperado a partir de la mezcla de reacción por métodos convencionales. Por ejemplo, la mezcla de reacción es mezclada con agua y con un solvente inmiscible en agua, tales como el acetato de etilo. Se separa la capa orgánica, se lava con agua y se seca con un agente secante, tales como el sulfato magnésico anhidro; el solvente es luego eliminado por destilación, normalmente bajo presión reducida. Si es necesario, el producto puede ser adicionalmente purificado por métodos convencionales, por ejemplo, por recristalización, o por las varias técnicas cromatográficas, siendo las más notorias la cromatografía preparativa de capa delgada o cromatografía de columna.

25 El compuesto resultante de fórmula (VIII) puede luego, si se desea, dejarse que reaccione con un reactivo de Grignard de fórmula $R^{3a}MgX$ (en el cual R^{3a} y X son como se han definido más arriba) de acuerdo con el método descrito anteriormente en el Paso B2 del Esquema de Reacción B, para dar el compuesto correspondiente que tiene un grupo de fórmula $-CR^2(R^{3a})-OH$ (en el cual R^2 y R^{3a} son como se han descrito anteriormente) en la posición 4 del anillo de imidazolilo - no mostrado en el Esquema de Reacción.

Esquema de Reacción D

35 En este Esquema de Reacción, un compuesto ciano de fórmula (XII) es preparado primero, y luego éste es convertido a un compuesto de fórmula (I):

40

45

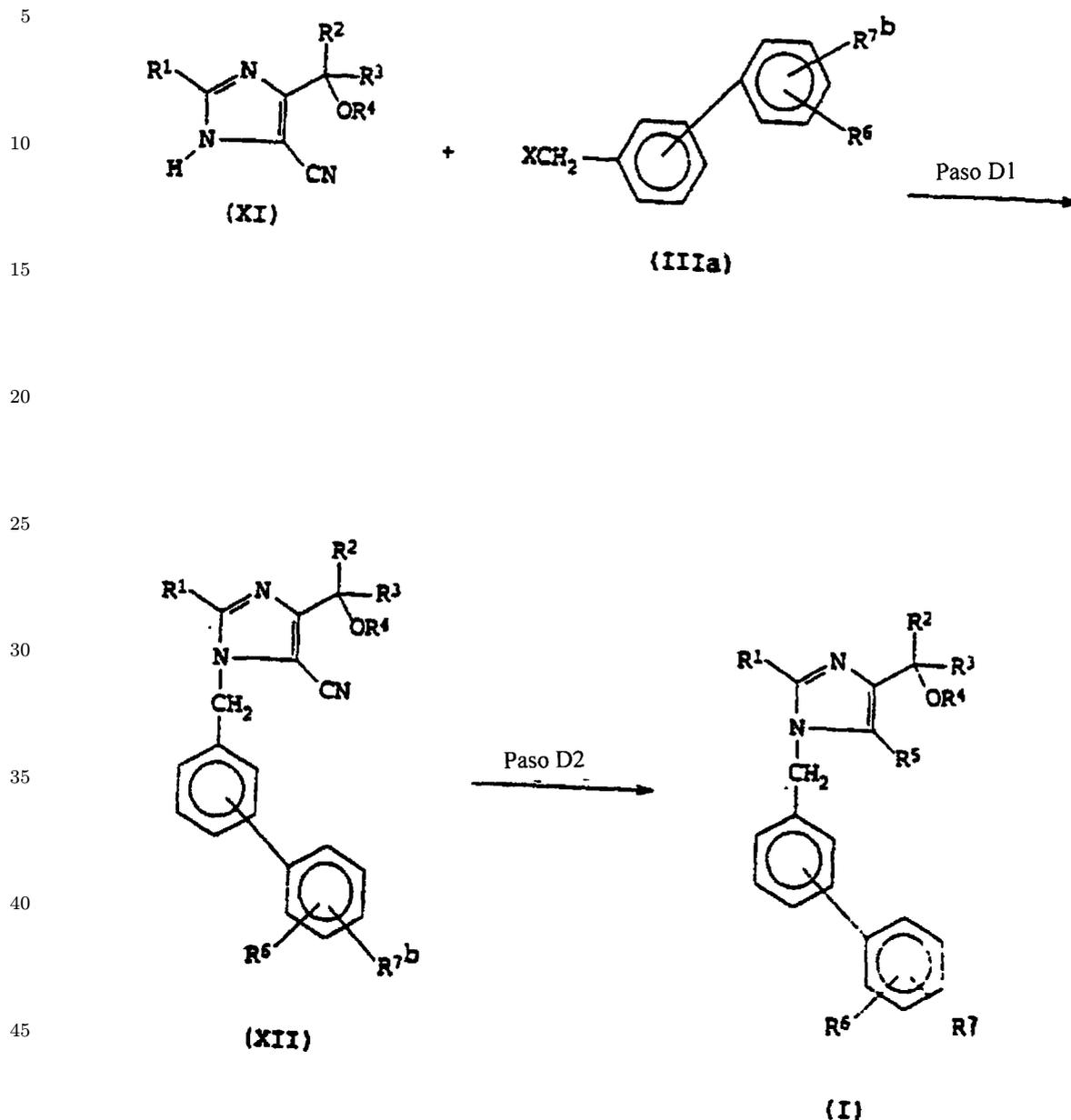
(Ver Esquema de reacción D en página siguiente)

50

55

60

ESQUEMA DE REACCIÓN D



En las fórmulas de arriba, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y X son como se han definido anteriormente, y R^{7b} representa a grupo carboxílico protegido o un grupo tetrazolilo protegido, pudiendo ambos ser como previamente se ha ejemplificado con relación a R^{7a}.

En el Paso D1 de este Esquema de Reacción, un compuesto imidazol-5-carbonitrilo de fórmula (XI) es reaccionado con un compuesto bifenilmetilo de fórmula (IIIa), para dar un compuesto de fórmula (XII). Esta reacción es esencialmente la misma que la descrita anteriormente en el Paso A1 del Esquema de Reacción A, y puede ser llevada a cabo utilizando los mismos reactivos y condiciones de reacción.

En el Paso D2, El compuesto resultante de fórmula (XII) puede ser sujeto de cualquiera o (en los casos apropiados) más de las siguientes reacciones:

- (ix) convertir el grupo ciano de la posición 5 del anillo de imidazol en un grupo carboxílico;

ES 2 157 895 T3

- (x) convertir el grupo ciano de la posición 5 del anillo de imidazol en un grupo carbamoilo;
- (xi) eliminar cualquiera de los grupos carboxi-protectores;
- 5 (xii) esterificar el grupo carboxílico en la posición 5 del anillo de imidazol o sobre el grupo bifenilo;
- (xiii) convertir el grupo carboxílico en la posición 5 del anillo de imidazol e un grupo de fórmula -CONR⁸R⁹;
- 10 (xiv) eliminación del grupo tetrazolilo-protector;
- (xv) Donde R⁴ representa un grupo acilo, que puede ser considerado como un grupo hidroxiprotector, eliminando el grupo protector para producir un compuesto en el cual R⁴ representa un átomo de hidrógeno; y
- 15 (xvi) Donde R⁴ representa un átomo de hidrógeno, alquilando o acilando este grupo.

Las reacciones anteriores pueden ser llevadas a cabo como sigue:

20 (ix) *Conversión de un grupo ciano en un grupo carboxílico*

La conversión es efectuada por hidrólisis del grupo ciano en el compuesto de fórmula (XII) vía un grupo carbamoilo. Esta reacción es bien conocida en síntesis química en general, y puede ser llevada a cabo usando cualquier reactivo conocido para este propósito. Por ejemplo, un hidróxido de metal alcalino, tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico o hidróxido lítico.

La reacción es normalmente y preferentemente efectuada en presencia de un solvente. No hay ninguna restricción particular sobre la naturaleza del solvente que va a ser empleado, siempre y cuando no tenga ningún efecto adverso sobre la reacción o sobre los reactivos involucrados y que pueda disolver los reactivos, al menos en parte. Ejemplos de solventes apropiados incluyen: agua; alcoholes, tales como metanol o etanol; éteres, tales como tetrahidrofurano o dioxano; o una mezcla de cualquiera de dos o más de estos solventes; es preferido un solvente acuoso.

La reacción puede tener lugar en un amplio rango de temperaturas, y una temperatura de reacción precisa no es crucial para esta invención. En general, encontramos conveniente llevar a cabo la reacción a una temperatura de 0°C a 120°C, más preferentemente desde 20°C a 100°C. El tiempo requerido para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, siendo los más notorios la temperatura de reacción y la naturaleza de los reactivos y solvente empleados. Sin embargo, siempre que la reacción sea efectuada bajo las condiciones preferidas descritas anteriormente, un período de 30 minutos a 24 horas, más preferentemente de 1 a 16 horas, será usualmente suficiente.

Después de la terminación de la reacción, el producto deseado puede ser recuperado a partir de la mezcla de reacción por métodos convencionales. Por ejemplo, un procedimiento apropiado de recuperación comprende: neutralizar la mezcla de reacción por adición de un ácido mineral, tales como el ácido clorhídrico; si el producto deseado de fórmula (I) precipita, éste puede ser luego recuperado por filtración; 45 alternativamente, después de neutralizar la mezcla de reacción, el solvente es destilado y el residuo resultante es purificado por cromatografía de columna para dar el producto deseado; Alternativamente, el residuo es mezclado con agua y con un solvente inmiscible en agua, tales como el acetato de etilo, y la mezcla resultante es extraída con un solvente orgánico, después de lo cual el extracto es secado con un agente secante, tal como el sulfato magnésico anhidro, y liberado del solvente para dar el producto deseado. Si es necesario, el producto puede ser adicionalmente purificado por métodos convencionales, por ejemplo, por recristalización, o por las varias técnicas cromatográficas, siendo las más notorias la cromatografía de capa delgada preparativa o la cromatografía de columna.

En esta reacción, donde el material de partida es un compuesto, en el cual R⁴ representa un grupo acilo y/o R^{7b} representa un grupo éster de un alcohol primario o secundario (tales como metanol, etanol o isopropanol), el grupo acilo de R⁴ y el residuo éster de R^{7b} son eliminados simultáneamente.

(x) *Conversión de un grupo ciano a un grupo carbamoilo*

60 En esta reacción, un grupo ciano en el compuesto de fórmula (XII) es convertido a un grupo carbamoilo.

ES 2 157 895 T3

El producto de esta reacción es un intermedio de la reacción previa (ix). Por lo tanto la reacción es llevada a cabo de una manera similar pero bajo condiciones más suaves que las empleadas en la reacción (ix).

5 La reacción es llevada a cabo tratando el compuesto de fórmula (XII) con un álcali, por ejemplo: un hidróxido de metal alcalino, tal como hidróxido lítico, hidróxido sódico o hidróxido potásico; o un carbonato de metal alcalino, tal como carbonato sódico o carbonato potásico. La reacción es normalmente y preferentemente efectuada en presencia de un solvente. No hay ninguna restricción particular sobre la naturaleza del solvente que va a ser empleado, siempre y cuando no tenga ningún efecto adverso sobre la
10 reacción o sobre los reactivos involucrados y que pueda disolver los reactivos, al menos en parte. Ejemplos de solventes apropiados incluyen: agua; una mezcla de agua y un alcohol, tales como metanol o etanol; o una mezcla de agua y un éter, tales como tetrahidrofurano o dioxano.

15 La reacción puede tener lugar en un amplio rango de temperaturas, y una temperatura de reacción precisa no es crucial para esta invención. En general, encontramos conveniente llevar a cabo la reacción a una temperatura de 0°C a 100°C, más preferentemente de 10°C a 80°C. El tiempo requerido para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, siendo los más notorios la temperatura de reacción y la naturaleza de los reactivos y solvente empleados. Sin embargo, siempre que la reacción sea efectuada bajo las condiciones preferidas descritas anteriormente, un período desde
20 0,5 a 24 horas, más preferentemente de 1 a 8 horas, será usualmente suficiente. La reacción puede ser acelerado por adición de una cantidad catalítica de peróxido de hidrógeno.

Después de la terminación de la reacción, el producto de la reacción puede ser recuperado a partir de la mezcla de reacción por métodos convencionales. Por ejemplo, un procedimiento apropiado de recuperación comprende: neutralizar la mezcla de reacción con un ácido mineral, tal como ácido clorhídrico; destilar el solvente bajo presión reducida; añadiendo agua al residuo; extrayendo la mezcla con un solvente inmiscible en agua, tal como el acetato de etilo; secando la solución de extracto orgánico con un agente secante, tal como el sulfato magnésico anhidro; y destilando el solvente. Si es necesario, el producto puede ser adicionalmente purificado por métodos convencionales, por ejemplo, por recristalización, o por
30 las varias técnicas cromatográficas, siendo la más notoria la cromatografía preparativa de capa delgada o la cromatografía de columna.

(xi) Eliminando los grupos carboxi-protectores

35 Esta es la misma reacción que la involucrada en la reacción (i) del Paso A2 del Esquema de Reacción A, y puede ser llevada a cabo utilizando los mismos reactivos y condiciones de reacción.

(xii) Esterificación

40 Esta es la misma reacción que la involucrada en la reacción (ii) del Paso A2, y puede ser llevada a cabo utilizando los mismos reactivos y condiciones de reacción.

(xiii) Conversión de un grupo carboxílico a un grupo de fórmula $-CONR^8R^9$

45 Esta es la misma reacción que la involucrada en la reacción (iii) del Paso A2, y puede ser llevada a cabo utilizando los mismos reactivos y condiciones de reacción.

(xiv) Eliminación de los grupos tetrazolilo-protectores

50 Esta es la misma reacción que la involucrada en la reacción (iv) del Paso A2, y puede ser llevada a cabo utilizando los mismos reactivos y condiciones de reacción.

(xv) Eliminación de los grupos hidroxilo protectores

55 Esta es la misma reacción que la involucrada en la reacción (vii) del Paso A2, y puede ser llevada a cabo utilizando los mismos reactivos y condiciones de reacción.

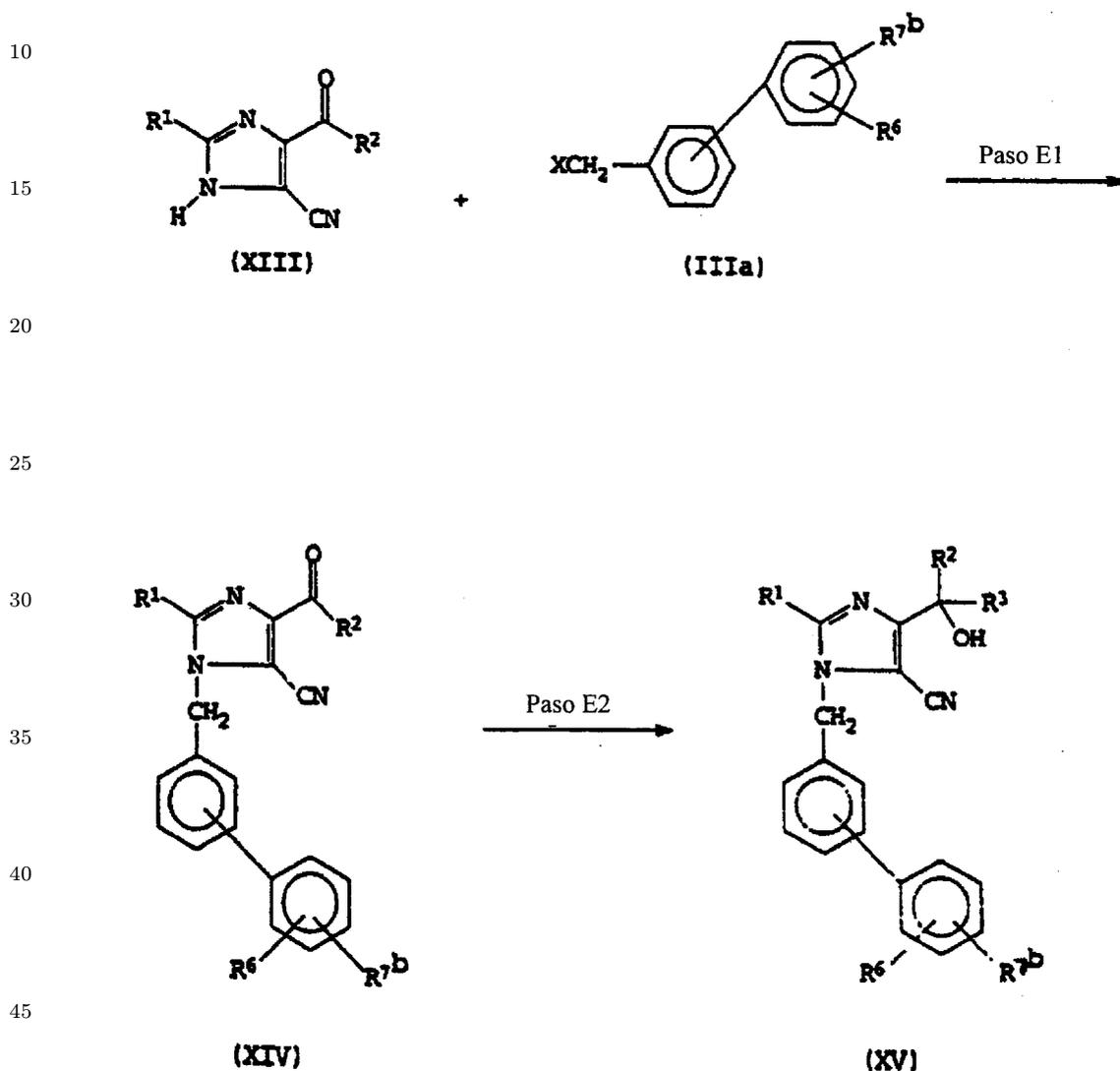
(xvi) Alquilación y acilación de grupos hidroxilo

60 Esta es la misma reacción que la involucrada en la reacción (viii) del Paso A2, y puede ser llevada a cabo utilizando los mismos reactivos y condiciones de reacción.

Esquema de Reacción E

En este Esquema de Reacción, un compuesto de fórmula (XII) en el cual R^4 es un hidrógeno, es decir, un compuesto de fórmula (XV), es preparado a partir del correspondiente compuesto de fórmula (XIII) que tiene un grupo cetónico $[-C(O)R^2]$ en la posición 4 del anillo de imidazol.

ESQUEMA DE REACCIÓN E



50 En las fórmulas de arriba, R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , R^{7b} y X son como se han definido anteriormente.

En el Paso E1 de este Esquema de Reacción, un compuesto imidazol-5-carboxilato de fórmula (XIII) es reaccionado con un compuesto bifenilmétilo de fórmula (IIIa), para dar un compuesto de fórmula (XIV). Esta reacción es esencialmente la misma que la descrita anteriormente en el Paso A1 del Esquema de Reacción A, y puede ser llevada a cabo utilizando los mismos reactivos y condiciones de reacción.

El compuesto resultante de fórmula (XIV) es luego reaccionado en el Paso E2 con un reactivo de Grignard de fórmula, $R^{3a}-Mg-X$ (en el cual R^{3a} y X son como se han definido más arriba). Esta reacción es esencialmente la misma que la descrita anteriormente en el Paso B2 del Esquema de Reacción B, y puede ser llevada a cabo utilizando los mismos reactivos y condiciones de reacción. El producto resultante puede luego ser recuperado y, si se desea, adicionalmente purificado, como se ha descrito en el Paso B2.

Esquema de Reacción F

Ciertos derivados de 5-cianoimidazol, para su uso como intermedios en los esquemas de reacción anteriores pueden ser preparados como se ilustra en el siguiente Esquema de Reacción F:

5

ESQUEMA DE REACCIÓN F

10

15

20

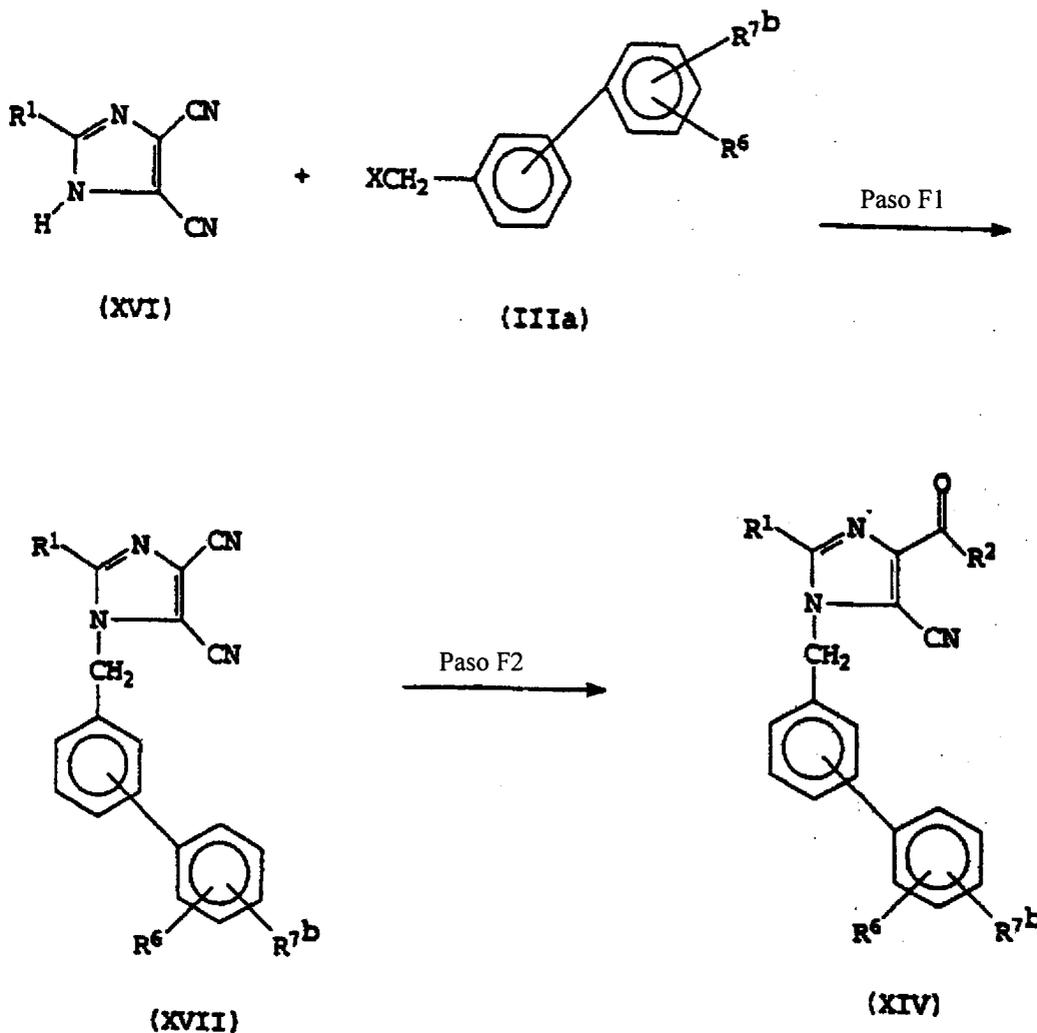
25

30

35

40

45



En las fórmulas de arriba, R¹, R², R⁶, R^{7b} y X son como se han definido anteriormente.

50

En el Paso F1 de este Esquema de Reacción, un compuesto imidazol-5-carboxilato de fórmula (XVI) es reaccionado con un compuesto bifenilmetilo de fórmula (IIIa), para dar un compuesto de fórmula (XVII). Esta reacción es esencialmente la misma que la descrita anteriormente en el Paso A1 del Esquema de Reacción A, y puede ser llevada a cabo utilizando los mismos reactivos y condiciones de reacción.

55

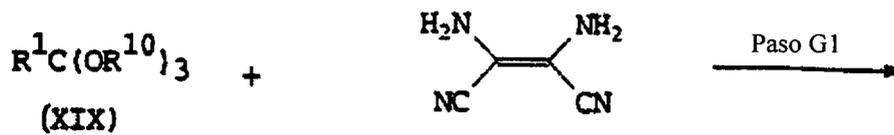
El Paso F2 es esencialmente el mismo que el Paso C2 del Esquema de Reacción C, y puede ser llevada a cabo utilizando los mismos reactivos y condiciones de reacción. El producto resultante puede luego ser recuperado y, si se desea, adicionalmente purificado, como se describe en el Esquema de Reacción C.

60

La preparación de ciertos materiales de partida usados en los esquemas de reacciones de más arriba es mostrada en los esquemas de reacciones G y H:

ESQUEMA DE REACCIÓN G

5



(XIX)

(XX)

10

15

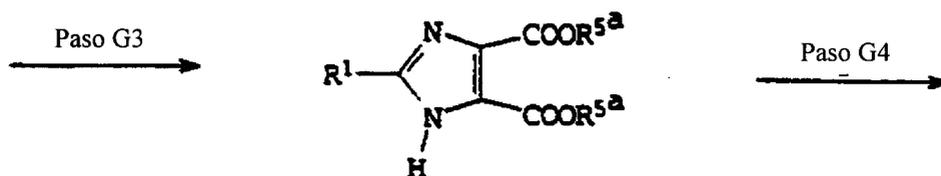


(XVI)

(XXI)

25

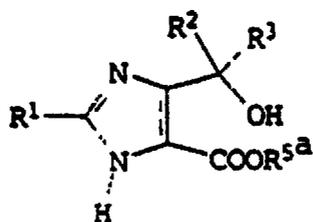
30



(IX)

40

45



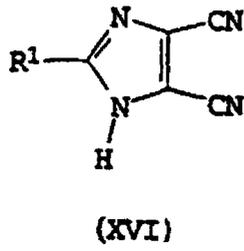
(Va)

55

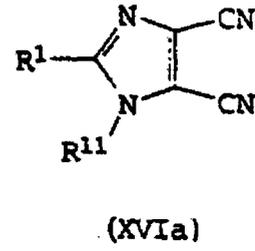
60

ESQUEMA DE REACCIÓN H

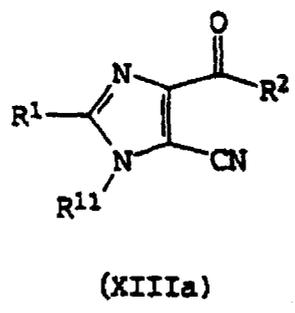
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60



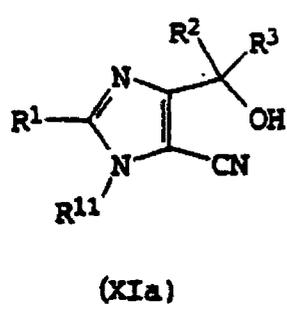
Paso H1



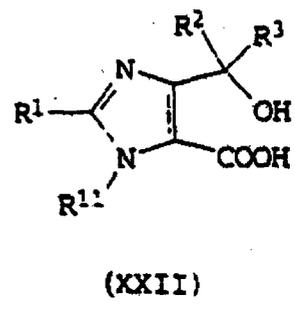
Paso H2



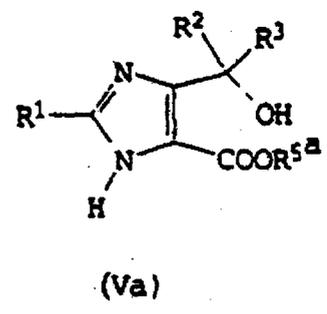
Paso H3



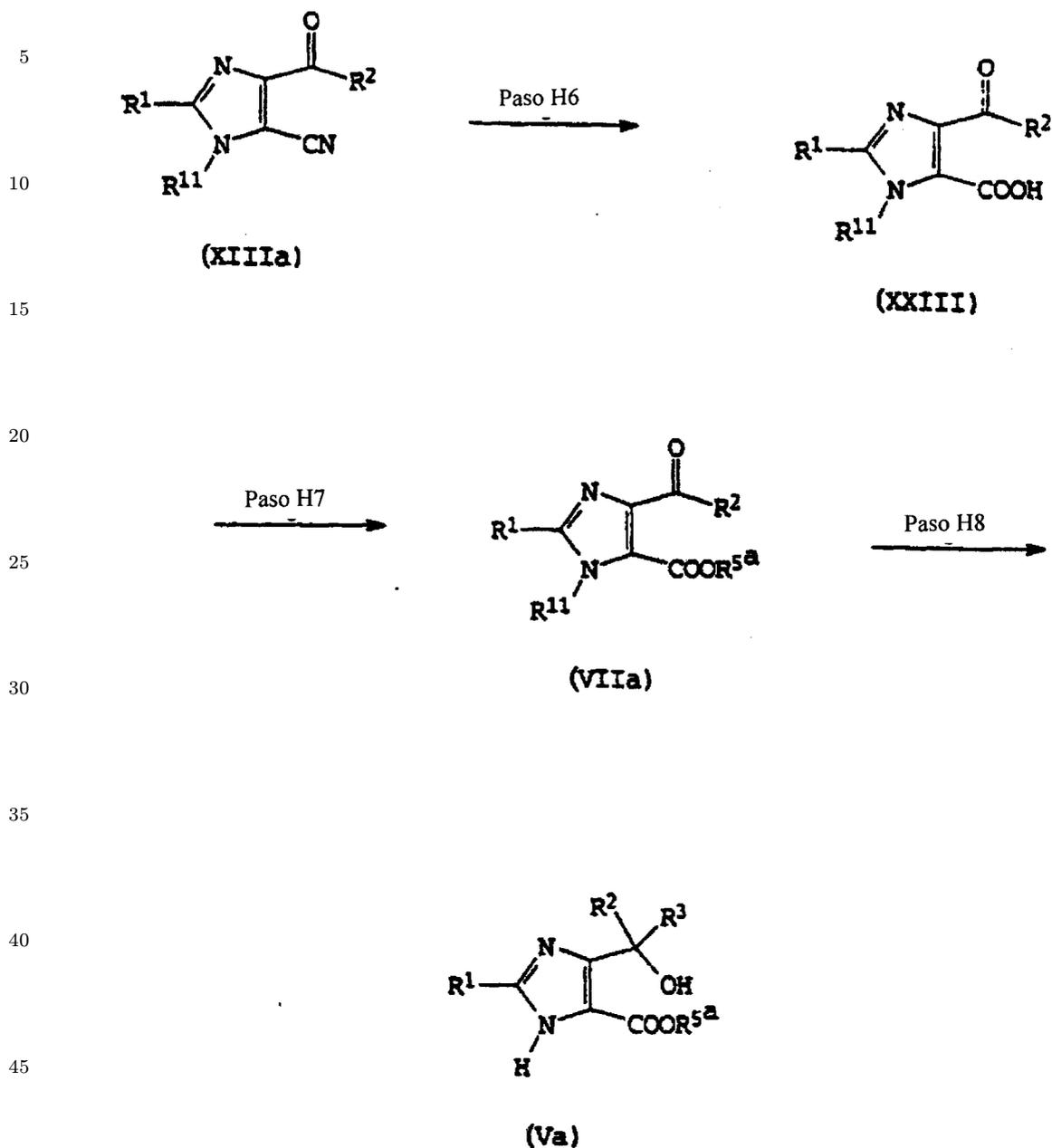
Paso H4



Paso H5



ESQUEMA DE REACCIÓN H (cont.)



En las fórmulas de arriba, R¹, R², R³ y R^{5a} son como se han definido anteriormente. R¹⁰ representa un grupo alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, tal como aquellos ejemplificados con relación a los grupos alquilo de más arriba que tienen de 1 a 6 átomos de carbono y es preferente un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, y más preferentemente un grupo metilo o etilo. R¹¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo imidazolilo-protector, por ejemplo un grupo aralquilo, tal como un grupo tritilo, un grupo difenilmetilo o un grupo bencilo, o un grupo alcoxi-metilo en el cual la parte alcóxica tenga de 1 a 4 átomos de carbono, tales como un grupo metoximetilo, etoximetilo, propoximetilo o butoximetilo, preferentemente un grupo tritilo, grupo bencilo, un grupo metoximetilo o un grupo etoximetilo, más preferentemente un grupo tritilo.

Esquema de Reacción G

En este Esquema de Reacción G, un compuesto de fórmula (V) en el cual R⁴ representa un átomo

de hidrógeno, esto es un compuesto de fórmula (Va), (IX) o (XVI) (los cuales son materiales de partida en los esquemas de reacciones A, C o F, respectivamente) es preparado. El compuesto de fórmula (Va) puede luego, si se desea, ser protegido, por ejemplo por alquilación o acilación. Estas reacciones, pueden ser llevadas a cabo como se ha descrito en la reacción (viii) del Paso A2 del Esquema de Reacción A, para dar el compuesto correspondiente en el cual R⁴ representa cualquiera de los grupos representados por R⁴ diferente de un átomo de hidrógeno.

En el Paso G1, un compuesto de fórmula (XVI) es preparado reaccionando un compuesto ortoéster de fórmula (XIX) con diaminomaleonitrilo, el cual tiene la fórmula (XX). La reacción es normalmente y preferentemente efectuada en presencia de un solvente. No hay ninguna restricción particular sobre la naturaleza del solvente que va a ser empleado, siempre y cuando no tenga ningún efecto adverso sobre la reacción o sobre los reactivos involucrados y que pueda disolver los reactivos, al menos en parte. Ejemplos de solventes apropiados incluyen: hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos halogenados, especialmente hidrocarburos halogenados alifáticos, tales como 1,2-dicloroetano o tetracloruro de carbono; éteres, tales como tetrahidrofurano o dioxano; y nitrilos, tales como acetonitrilo.

La reacción puede tener lugar en un amplio rango de temperaturas, y una temperatura de reacción precisa no es crucial para esta invención. En general, encontramos conveniente llevar a cabo la reacción a una temperatura de 50°C a 180°C, más preferentemente de 80°C a 150°C. El tiempo requerido para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, siendo los más notorios la temperatura de reacción y la naturaleza de los reactivos y solvente empleados. Sin embargo, siempre que la reacción sea efectuada bajo las condiciones preferidas descritas anteriormente, un período de 1 a 24 horas, más preferentemente de 2 a 10 horas, será usualmente suficiente.

El producto de reacción de fórmula (XVI) puede ser recuperado reuniendo los cristales depositados en el sistema de reacción o destilando el solvente. El producto puede, si es necesario, ser adicionalmente purificado por métodos convencionales, por ejemplo, por recristalización, o por las varias técnicas cromatográficas, siendo las más notorias la cromatografía preparativa de capa delgada o la cromatografía de columna.

El Paso G2 consiste en preparar un compuesto ácido imidazol-4,5-dicarboxílico de fórmula (XXI) por hidrolización del compuesto de fórmula (XVI) preparado en el Paso G1. Esta reacción puede ser llevada a cabo calentando el compuesto de fórmula (XVI) bajo reflujo con un ácido mineral acuoso, tal como el ácido clorhídrico acuoso, ácido sulfúrico o ácido nítrico, durante un período de 1 a 24 horas (preferentemente de 3 a 16 horas). El producto de fórmula (XXI) puede ser recuperado recogiendo los cristales depositados en la mezcla de reacción después de enfriar, por filtración o destilando el solvente.

Paso G3, es un paso opcional, consistente en preparar un compuesto diéster de fórmula (IX) protegiendo el grupo carboxílico del compuesto ácido imidazol-4,5-dicarboxílico de fórmula (XXI) preparado en el Paso G2. Esta reacción puede ser llevada a cabo reaccionando el compuesto (XXI) con un compuesto de fórmula R^{5b}-Y, en el cual R^{5b} e Y sean como se han definido anteriormente.

La reacción es normalmente y preferentemente efectuada en presencia de un solvente. No hay ninguna restricción particular sobre la naturaleza del solvente que va a ser empleado, siempre y cuando no tenga ningún efecto adverso sobre la reacción o sobre los reactivos involucrados y que pueda disolver los reactivos, al menos en parte. Ejemplos de solventes apropiados incluyen: hidrocarburos, especialmente hidrocarburos aromáticos, tales como benceno o tolueno; hidrocarburos halogenados, especialmente hidrocarburos halogenados alifáticos, tales como cloruro de metileno o cloroformo; éteres, tales como tetrahidrofurano o dioxano; alcoholes, tales como metanol, etanol o t-butanol; amidas, tales como N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilformamida o N-metil-2-pirrolidiona; cetonas, tales como acetona o metil etil cetona; nitrilos, tales como acetonitrilo; y sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido. De estos, preferimos los nitrilos, hidrocarburos halogenados o amidas.

También preferimos que la reacción se lleve a cabo en presencia de una base, la naturaleza de la cual no es crucial, siempre y cuando esto no afecte a cualquier otra parte de los reactivos. Ejemplos preferidos de bases que pueden ser usadas incluyen: aminas orgánicas, tales como trietilamina, N,N-diisopropilamina o N-metilmorfolina.

La reacción puede tener lugar en un amplio rango de temperaturas, y una temperatura de reacción precisa no es crucial para esta invención, aunque la temperatura preferida puede variar dependiendo de la naturaleza del material de partida, el solvente y la base. En general, encontramos conveniente llevar a cabo la reacción a una temperatura de -10°C a 100°C, más preferentemente de 0°C a 80°C. El tiempo

requerido para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, siendo los más notorios la temperatura de reacción y la naturaleza de los reactivos y solvente empleados. Sin embargo, siempre que la reacción sea efectuada bajo las condiciones preferidas descritas anteriormente, un período de 0,5 a 24 horas, más preferentemente de 1 a 16 horas, será usualmente suficiente.

Después de la terminación de la reacción, el compuesto deseado puede ser recuperado a partir de la mezcla de reacción por métodos convencionales. Por ejemplo, después de destilar el solvente, el residuo es mezclado con agua; la mezcla es extraída con un solvente orgánico inmiscible en agua, tal como el acetato de etilo; el extracto es secado con un agente secante, tal como el sulfato magnésico anhidro; y el solvente es destilado. El producto puede, si es necesario, ser adicionalmente purificado por métodos convencionales, por ejemplo, por recristalización, o por las varias técnicas cromatográficas, siendo las más notorias la cromatografía preparativa de capa delgada o la cromatografía de columna.

Alternativamente, el compuesto ácido dicarboxílico de fórmula (XXI) puede ser esterificado, para dar el diéster de fórmula (IX). La reacción empleada para esto, como es bien conocido en el campo de estudio, depende de la naturaleza del residuo éster R^{5b} .

Por ejemplo, donde el grupo representado por R^{5b} sea un grupo alquilo C_1-C_4 o un grupo aralquilo, tal como un grupo bencilo, el compuesto de fórmula (IX) puede ser preparado reaccionando el ácido dicarboxílico correspondiente con un alcohol C_1-C_4 , tal como metanol, etanol o propanol, o un alcohol aralquilo, tal como un alcohol bencílico, en presencia de un catalizador ácido, tal como cloruro de hidrógeno o ácido sulfúrico en un solvente inerte (por ejemplo: uno de los alcoholes C_1-C_4 los cuales pueden ser usados como materiales de partida para las reacciones descritas anteriormente; un hidrocarburo halogenado, como el cloruro de metileno; o un éter, como el tetrahidrofurano o el dioxano) a una temperatura de $0^\circ C$ a $100^\circ C$, preferentemente de $20^\circ C$ a $80^\circ C$, para un período de 1 hora a 3 días, preferentemente de 16 a 24 horas; o tratando el correspondiente ácido dicarboxílico con un agente halogenante (por ejemplo, pentacloruro de fósforo, cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo) en un solvente inerte (por ejemplo: un hidrocarburo halogenado, tal como cloruro de metileno; un éter, tal como tetrahidrofurano o dioxano; o un hidrocarburo aromático, tal como benceno o tolueno) a aproximadamente temperatura ambiente durante un período de 30 minutos a 5 horas, preferentemente de 1 a 3 horas, para dar el haluro acílico correspondiente y luego reaccionar este haluro acílico con el alcohol correspondiente (cuando se prepara el t-butil éster, es deseable que se use t-butóxido potásico en vez del alcohol) en un solvente inerte (por ejemplo, benceno o cloruro de metileno) en presencia de una base (por ejemplo trietilamina) a aproximadamente temperatura ambiente durante un período de 30 minutos a 10 horas.

El compuesto deseado puede ser recuperado a partir de la mezcla de reacción por métodos convencionales. Por ejemplo, después de destilar el solvente, el residuo es disuelto en agua y en un solvente orgánico inmiscible en agua, tal como el acetato de etilo, y la solución resultante es neutralizada con hidrógenocarbonato sódico; la capa orgánica es luego separada y secada con un agente secante, tal como el sulfato magnésico anhidro; el solvente es luego destilado para dejar el producto deseado. El producto puede, si es necesario, ser adicionalmente purificado por métodos convencionales, por ejemplo, por recristalización, o por las varias técnicas cromatográficas, siendo las más notorias la cromatografía preparativa de capa delgada o la cromatografía de columna.

En el Paso G4, un compuesto de fórmula (Va) es preparado reaccionando un compuesto diéster de fórmula (IX) con un reactivo de Grignard de fórmula $R^{2a}MgX$ y/o $R^{3a}MgX$ (en el cual R^{2a} , R^{3a} y X son como se han definido anteriormente).

La reacción es esencialmente la misma que las descritas anteriormente en el Paso B2 del Esquema de Reacción B, y puede ser llevada a cabo utilizando los mismos reactivos y condiciones de reacción.

Esquema de Reacción H

Estas reacciones preparan compuestos de fórmulas (XIIIa), (XIa) y (VIIa), en las cuales cada R^{11} es un átomo de hidrógeno, es decir, compuestos de fórmulas (XIII), (XI) y (VII), y un compuesto de fórmula (Va), los cuales son materiales de partida usados en los esquemas de reacciones E, D, A y B, respectivamente.

En el Paso H1, el cual es un paso opcional, un compuesto de fórmula (XVIa) es preparado reaccionando un compuesto dinitrilo de fórmula (XVI) con un compuesto de fórmula $R^{11a}-X$ (en el cual X es como se ha definido más arriba y R^{11a} representa cualquiera de los grupos definidos anteriormente para R^{11} diferentes de un átomo de hidrógeno) en presencia de una base.

Ejemplos de bases apropiadas incluyen: hidruros de metales alcalinos, tales como hidruro lítico o hidruro sódico; carbonatos de metales alcalinos, tales como carbonato sódico o carbonato potásico; y alcóxidos de metales alcalinos, tales como metóxido sódico, etóxido sódico o t-butóxido potásico.

5

La reacción es normalmente y preferentemente efectuada en presencia de un solvente. No hay ninguna restricción particular sobre la naturaleza del solvente que va a ser empleado, siempre y cuando no tenga ningún efecto adverso sobre la reacción o sobre los reactivos involucrados y que pueda disolver los reactivos, al menos en parte. Ejemplos de solventes apropiados incluyen: hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno o cloroformo; éteres, tales como tetrahidrofurano o dioxano; amidas, tales como dimetilformamida o dimetilacetamida; y cetonas, tales como acetona o metil etil cetona. La reacción puede tener lugar en un amplio rango de temperaturas, y una temperatura de reacción precisa no es crucial para esta invención. En general, encontramos conveniente llevar a cabo la reacción a una temperatura de 0°C a 120°C, más preferentemente de 20°C a 80°C. El tiempo requerido para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, siendo los más notorios la temperatura de reacción y la naturaleza de los reactivos y solvente empleados. Sin embargo, siempre que la reacción sea efectuada bajo las condiciones preferidas descritas anteriormente, un período de 1 a 24 horas, más preferentemente de 3 a 8 horas, será usualmente suficiente.

20

Después de la terminación de la reacción, el compuesto deseado puede ser recuperado a partir de la mezcla de reacción por métodos convencionales. Por ejemplo, un procedimiento apropiado de recuperación comprende: adicionar agua a la mezcla de reacción; extraer la mezcla con un solvente orgánico inmiscible en agua, tal como el acetato de etilo; lavar el extracto con agua y secarlo con un agente secante, como el sulfato magnésico anhidro; y finalmente destilar el solvente. El producto puede, si es necesario, ser adicionalmente purificado por métodos convencionales, por ejemplo, por recristalización, o por las varias técnicas cromatográficas, siendo las más notorias la cromatografía preparativa de capa delgada o la cromatografía de columna.

30

En el Paso H2, un compuesto de fórmula (XIIIa) es preparado reaccionando un compuesto dinitrilo de fórmula (XVIa) con un reactivo de Grignard de fórmula $R^{2a}MgX$, en el cual R^{2a} y X son como se han definido más arriba. Esta reacción es esencialmente la misma que la descrita anteriormente en el Paso B2 del Esquema de Reacción B, y puede ser llevada a cabo utilizando los mismos reactivos y condiciones de reacción.

35

Un grupo imidazolil-protector de un compuesto de fórmula (XIIIa) puede ser opcionalmente eliminado por tratamiento del compuesto de fórmula (XIIIa) de una manera convencional, dependiendo de la naturaleza del grupo protector, para dar el compuesto de fórmula (XIII).

40

Por ejemplo, cuando el grupo protector es un grupo tritilo o un grupo alcoximetilo, éste puede ser eliminado reaccionando el compuesto protegido con un ácido.

45

Ejemplos de ácidos apropiados incluyen: ácidos inorgánicos, tales como el ácido clorhídrico o el ácido sulfúrico; y ácidos orgánicos, tales como el ácido acético, ácido fórmico, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico o el ácido p-toluensulfónico.

50

La reacción es normalmente y preferentemente efectuada en presencia de un solvente. No hay ninguna restricción particular sobre la naturaleza del solvente que va a ser empleado, siempre y cuando no tenga ningún efecto adverso sobre la reacción o sobre los reactivos involucrados y que pueda disolver los reactivos, al menos en parte. Ejemplos de solventes apropiados incluyen: éteres, tales como tetrahidrofurano o dioxano; alcoholes, tales como metanol o etanol; ácidos, tales como ácido acético; agua; o una mezcla cualquiera de dos o más de los solventes mencionados anteriormente.

55

La reacción puede tener lugar en un amplio rango de temperaturas, y una temperatura de reacción precisa no es crucial para esta invención. En general, encontramos conveniente llevar a cabo la reacción a una temperatura de 0°C a 120°C, más preferentemente de 10°C a 100°C. El tiempo requerido para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, siendo los más notorios la temperatura de reacción y la naturaleza de los reactivos y solvente empleados. Sin embargo, siempre que la reacción sea efectuada bajo las condiciones preferidas descritas anteriormente, un período de 30 minutos a 24 horas, más preferentemente de 1 a 16 horas, será usualmente suficiente.

60

Después de la terminación de la reacción, el compuesto deseado puede ser recuperado a partir de la mezcla de reacción por métodos convencionales. Por ejemplo, un procedimiento apropiado de recupe-

ración comprende: evaporar el solvente y purificar el producto por recristalización o cromatografía; o neutralizar la mezcla de reacción con una base débil (como el hidrógenocarbonato sódico), extraer con un solvente orgánico inmiscible en agua, como el acetato de etilo, y evaporar el solvente. El producto puede, si es necesario, ser adicionalmente purificado por métodos convencionales, por ejemplo, por recristalización, o por las varias técnicas cromatográficas, siendo las más notorias la cromatografía preparativa de capa delgada o la cromatografía de columna.

Cuando el grupo imidazolilo-protector es un grupo aralquilo, como un bencilo o un grupo difenilmétilo, éste puede ser eliminado por hidrogenación catalítica. La reacción es esencialmente la misma que las descritas anteriormente en la reacción (i) del Paso A2 del Esquema de Reacción A, en el cual el grupo carboxi-protector es un grupo aralquilo, y puede ser llevada a cabo utilizando los mismos reactivos y condiciones de reacción.

En el Paso H3, el compuesto carbonilo resultante de fórmula (XIIIa) es luego reaccionado con un reactivo de Grignard de fórmula $R^{3a}MgX$, en el cual R^{3a} y X son como se han definido anteriormente, para dar el compuesto de fórmula (XIa). Esta reacción es esencialmente la misma que la descrita anteriormente en el Paso B2 del Esquema de Reacción B, y puede ser llevada a cabo utilizando los mismos reactivos y condiciones de reacción.

Si se desea, el grupo imidazolilo-protector del compuesto de fórmula (XIa) puede ser eliminado mediante esencialmente la misma reacción que la reacción opcional descrita anteriormente como el Paso H2 del Esquema de Reacción H, la cual puede ser llevada a cabo utilizando los mismos reactivos y condiciones de reacción.

En el Paso H4, un compuesto ácido carboxílico de fórmula (XXII) es preparado mediante la hidrólisis del grupo ciano restante en la posición 5 del anillo de imidazol. La reacción puede ser llevada a cabo usando un hidróxido de metal alcalino, como el hidróxido sódico, el hidróxido potásico o el hidróxido lítico, en un solvente inerte (preferentemente agua; un alcohol, como metanol o etanol; un éter, como tetrahidrofurano o dioxano; o una mezcla cualquiera de dos o más de los solventes mencionados anteriormente). La reacción puede tener lugar en un amplio rango de temperaturas, y una temperatura de reacción precisa no es crucial para esta invención. En general, encontramos conveniente llevar a cabo la reacción a una temperatura de 0°C a 120°C, más preferentemente de 20°C a 100°C. El tiempo requerido para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, siendo los más notorios la temperatura de reacción y la naturaleza de los reactivos y solvente empleados. Sin embargo, siempre que la reacción sea efectuada bajo las condiciones preferidas descritas anteriormente, un período de 0,5 a 24 horas, más preferentemente de 1 a 16 horas, será usualmente suficiente. Después de la terminación de la reacción, el producto de la reacción puede ser recuperado por métodos convencionales. Por ejemplo, la mezcla de reacción es neutralizada por la adición de un ácido mineral, tal como el ácido clorhídrico; si el compuesto deseado de fórmula (XXII) aparece como un precipitado en el medio de la reacción, puede ser recogido por filtración. Alternativamente, el compuesto deseado puede ser recuperado como sigue: después de neutralizar la mezcla de reacción, el solvente es destilado y el residuo es tratado en una cromatografía de columna; alternativamente, el residuo puede ser mezclado con agua y un solvente orgánico inmiscible en agua y extraído con el solvente orgánico, después de lo cual el extracto es secado con un agente secante, como el sulfato magnésico anhidro, y el solvente es destilado para dejar el producto deseado. El producto puede, si es necesario, ser adicionalmente purificado por métodos convencionales, por ejemplo, por recristalización, o por las varias técnicas cromatográficas, siendo las más notorias la cromatografía preparativa de capa delgada o la cromatografía de columna.

En el Paso H5, un paso opcional, un compuesto de fórmula (Va) es preparado por esterificación del compuesto ácido carboxílico de fórmula (XXII), opcionalmente seguido de la desprotección del grupo imidazolilo. Esta reacción de esterificación es esencialmente la misma que las descritas anteriormente en la reacción (ii) del Paso A2 del Esquema de Reacción A, y la desprotección opcional es esencialmente la misma que el Paso H2 del Esquema de Reacción H, y cada una puede ser llevada a cabo utilizando los mismos reactivos y condiciones de reacción.

En el Paso H6, un compuesto de fórmula (XXIII) es preparado por hidrólisis de un compuesto de fórmula (XIIIa). Esta reacción es esencialmente la misma que la descrita anteriormente en el Paso H4 del Esquema de Reacción H, y puede ser llevada a cabo utilizando los mismos reactivos y condiciones de reacción.

En el Paso H7, un compuesto de fórmula (VIIa) es preparado por esterificación del compuesto de fórmula (XXIII). Esta reacción es esencialmente la misma que la descrita anteriormente en el Paso H5

del Esquema de Reacción H, y puede ser llevada a cabo utilizando los mismos reactivos y condiciones de reacción.

Si se desea, el grupo imidazolil-protector del compuesto de fórmula (VIIa) puede ser eliminado mediante esencialmente la misma reacción que la reacción opcional descrita anteriormente como Paso H2 del Esquema de Reacción H, la cual puede ser llevada a cabo utilizando los mismos reactivos y condiciones de reacción.

En el Paso H8, un compuesto de fórmula (Va) es preparado reaccionando un compuesto de fórmula (VIIa) con un reactivo de Grignard, y luego opcionalmente desprotegiendo el grupo imidazolilo. Esta reacción es esencialmente la misma que la descrita anteriormente en el Paso B2 del Esquema de Reacción B, y la desprotección opcional es esencialmente la misma que la del Paso H2 del Esquema de Reacción H, y cada una puede ser llevada a cabo utilizando los mismos reactivos y condiciones de reacción.

Los compuestos de la presente invención pueden formar sales. No hay ninguna restricción particular sobre la naturaleza de esas sales, siempre y cuando, si están pensadas para un uso terapéutico, sean farmacéuticamente aceptables. Donde están pensadas para un uso no terapéutico, por ejemplo como intermedios en la preparación de otros compuestos, posiblemente compuestos más activos, aún así esta restricción no se aplica. Los compuestos de la presente invención pueden formar sales con bases. Ejemplos de este tipo de sales incluyen: sales con un metal alcalino, tales como sodio, potasio o litio; sales con un metal alcalinotérreo, tales como bario o calcio; sales con otro metal, tales como magnesio o aluminio; sales de bases orgánicas, como una sal con dicitohexilamina, guanidina o trietilamina; y sales con un aminoácido básico, como lisina o arginina. También, el compuesto de la presente invención contiene un grupo básico en su molécula y puede por lo tanto formar sales por adición con un ácido. Ejemplos de este tipo de sales por adición con un ácido incluyen: sales con ácidos minerales, especialmente ácidos hidrohálidos (tales como ácido hidrofúrico, ácido hidrobromico, ácido hidroyódico o ácido clorhídrico), ácido nítrico, ácido carbónico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico; sales con ácidos alquilsulfónicos bajos, tales como ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico o ácido etanosulfónico; sales con ácidos arilsulfónicos, tales como el ácido bencenosulfónico o el ácido p-toluensulfónico; sales con ácidos carboxílicos orgánicos, tales como el ácido acético, el ácido fumárico, ácido tartárico, ácido oxálico, ácido maléico, ácido málico, ácido succínico o el ácido cítrico; y sales con aminoácidos, tales como el ácido glutámico o el ácido aspártico. Los compuestos de la presente invención pueden ser convertidos en sales farmacéuticamente aceptables por tratamiento con un ácido o una base por métodos convencionales, como es bien conocido en el estado de la técnica.

Los compuestos de la presente invención exhiben un excelente efecto inhibidor del aumento de la presión sanguínea inducida por la angiotensina II y son por lo tanto extremadamente útiles para la prevención o tratamiento de enfermedades circulatorias como fármacos hipotensores o como un fármaco terapéutico para enfermedades del corazón.

Su actividad biológica fue determinada por el siguiente experimento.

Evaluación de la actividad bloqueante del receptor AII por la Inhibición de la respuesta a la presión a angiotensina II

La actividad biológica de cada compuesto fue evaluada para determinar la dosis requerida para inhibir la respuesta de presión a la angiotensina II intravenosa en un cincuenta por ciento (ID_{50}) en ratas. Ratas macho Wister-Imamichi, las cuales cada una pesaba de 300 a 400 g, fueron anestesiadas por inyección intraperitoneal de 100 mg/kg de tiobutabarbitol sódico [Inactina (nombre comercial)] y fueron insertadas dos cánulas: una dentro de la arteria femoral para medir la presión sanguínea y la otra dentro de la vena femoral para inyectar fármacos. Cincuenta ng/kg de angiotensina II fueron administrados intravenosamente a intervalos de aproximadamente 10 minutos, y fue observada la elevación de la presión sanguínea (normalmente aproximadamente 50 mmHg). Después que se obtuvieran repuestas de presión constantes a la angiotensina II, un compuesto de prueba fue administrado intravenosamente. Dos minutos después, fue inyectada otra vez angiotensina II, y se estimó el efecto inhibitorio del compuesto de prueba. El porcentaje de inhibición de la respuesta de presión a la angiotensina II por el incremento progresivo del compuesto de prueba fue usado para calcular el valor de la ID_{50} . La angiotensina II fue usada en esta prueba disuelta en un 0,5 % de suero de albúmina bovina (BSA) y los compuestos de prueba fueron disueltos en un 100 % de dimetil sulfóxido (DMSO). La Tabla 7 muestra los valores de ID_{50} así determinados.

Además de los compuestos de la invención (los cuales serán identificados de aquí en adelante por el número de uno de los siguientes Ejemplos que ilustran su preparación), fueron llevados a cabo los mismos

experimentos usando un compuesto ya descubierto en el estado de la técnica (identificado en la Tabla como "compuesto A"), el cual es el ácido 2-[4-(2-butyl-5-cloro-4-clorometil-imidazol-1-ilmetil)fenil]benzónico, que está dado a conocer en el Ejemplo 118 de la Publicación de Patente Europea N°. 253 310.

TABLA 7

5

10

15

20

25

30

Compuesto de Prueba (Compuesto del Ejemplo N°)	ID50 (mg/kg, i.v.)
10	0,066
17	0,056
19	0,008
22	0,017
23	0,043
24	0,014
50	0,22
69	0,019
A	3,3

35

40

Los compuestos de la presente invención pueden ser administrados, por ejemplo, oralmente en la forma de tabletas, cápsulas, gránulos, polvos, jarabes o similares, o parenteralmente por inyección, mediante supositorios o de forma similar. Estas preparaciones farmacéuticas pueden ser producidas en una manera convencional usando los adyuvantes conocidos de forma general en la técnica del sector, tales como excipientes, aglutinantes, agentes desintegrantes, lubricantes, estabilizadores, correctivos y similares. Aunque la dosificación puede variar dependiendo de los síntomas y edad del paciente, la naturaleza y severidad de la enfermedad o desorden y la ruta y forma de administración, en el caso de la administración oral de un paciente humano adulto, los compuestos de la presente invención pueden ser administrados normalmente en una dosis total de 1 a 1000 mg, preferentemente de 5 a 300 mg, ya sea en una sola dosis, o en dosis divididas, por ejemplo dos o tres veces al día; en el caso de inyección intravenosa, una dosis de 0,1 a 100 mg, preferentemente de 0,5 a 30 mg, puede ser administrada entre una y tres veces al día.

45

La invención está adicionalmente ilustrada por los siguientes Ejemplos, los cuales demuestran la preparación de varios de los compuestos de la invención. La preparación de ciertos materiales de partida usados en estos Ejemplos se muestra en las Preparaciones subsiguientes.

Ejemplo 10

50

Ácido 2-butyl-1-[(2'-carboxibifenil-4-il)metil]-4-[(1-hidroxi-1-metil)etil]imidazol-5-carboxílico (Compuesto N° 1-31)

10(a) 1-[(2'-t-Butoxicarbonilbifenil-4-il) metil]-2-butyl-5-ciano-4-[(1-hidroxi-1-metil)etil]-imidazol

55

60

Se añadieron 48 mg de hidruro sódico (como una dispersión al 55 % peso/peso en aceite mineral), a temperatura ambiente y bajo atmósfera de nitrógeno, mientras se sometía a agitación, sobre una solución de 207 mg de 2-butyl-5-ciano-4-[(1-hidroxi-1-metil)etil]imidazol (preparada tal como se describe en la Preparación 7) en 10 ml de N,N-dimetilacetamida, y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos, y al final de este tiempo se añadieron 347 mg de 4'-bromometil-bifenil-2-carboxilato de t-butilo. A continuación se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas, después de lo cual se introdujo en una mezcla de hielo y cloruro sódico y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró por evaporación a presión reducida, para obtener un producto crudo en forma de un aceite. Este se purificó por cromatografía de columna a través de gel de

ES 2 157 895 T3

sílice, utilizando como eluyente una mezcla de hexano y acetato de etilo 1:1 en volumen, para obtener 462 mg del compuesto del título.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (CDCl_3) δ ppm:

5
0,90 (3H, triplete, $J = 7$ Hz);
1,1-2,1 (4H, multiplete);
1,21 (9H, singulete);
10
1,61 (6H, singulete);
2,70 (2H, triplete, $J = 7$ Hz);
3,40 (1H, singulete);
5,22 (2H, singulete);
7,0-8,0 (8H, multiplete).

15 10(b) *2-Butil-1-[(2'-carboxibifenil-4-il) metil]-5-ciano-4-[(1-hidroxi-1-metil)etil]imidazol*

Una solución de 462 mg de 1-[(2'-t-butoxicarbonil-bifenil-4-il) metil]-2-butil-5-ciano-4-[(1-hidroxi-1-metil)etil]imidazol [preparada tal como se ha descrito en el anterior paso (a)] en 10 ml de una solución 4 N de ácido clorhídrico en dioxano se dejó en reposo toda la noche a temperatura ambiente. Al final de este tiempo, se concentró la mezcla de reacción por evaporación a presión reducida, y el concentrado se disolvió en cloruro de metileno. Se separó el precipitado depositado por filtración y se secó para obtener 457 mg del clorhidrato del compuesto del título como un polvo incoloro, con un punto de fusión de 209-210°C.

25 Espectro de resonancia magnética nuclear (sulfóxido de dimetilo hexadeuterado) δ ppm:

0,85 (3H, triplete, $J = 7$ Hz);
1,0-1,8 (4H, multiplete);
30
1,58 (6H, singulete);
3,00 (2H, triplete, $J = 7$ Hz);
5,51 (2H, singulete);
7,1-8,0 (8H, multiplete).

35 10(c) *Ácido 2-Butil-1-[(2'-carboxibifenil-4-il) metil]-4-[(1-hidroxi-1-metil)etil]imidazol-5-carboxílico*

Se agitó una solución de 314 mg de clorhidrato de 2-butil-1-[(2'-carboxi-bifenil-4-il) metil]-5-ciano-4-[(1-hidroxi-1-metil)-etil]imidazol [preparado tal como se ha descrito en el anterior paso (b)] en una solución acuosa de 460 mg de hidróxido sódico en 5 ml de agua en un baño de aceite mantenido a 100°C durante 5 horas. Al final de este tiempo, se enfrió la mezcla de reacción, y se ajustó su pH a un valor de entre 3 y 4 mediante la adición de una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico. Se recogió el precipitado incoloro que se depositó por filtración, se lavó con agua y se secó sobre sulfato magnésico anhidro, para obtener 244 mg del compuesto del título, con un punto de fusión de 139-141°C.

45 Espectro de resonancia magnética nuclear (sulfóxido de dimetilo hexadeuterado) δ ppm:

0,86 (3H, triplete, $J = 7$ Hz);
1,0-1,9 (4H, multiplete);
50
1,60 (6H, singulete);
2,66 (2H, triplete, $J = 7$ Hz);
5,70 (2H, singulete);
6,9-7,9 (8H, multiplete).

55 Ejemplo 13

1-[(2'-t-Butoxicarbonilbifenil-4-il)metil]-2-butil-4-(1-hidroxi-1-metiletil)imidazol-5-carboxilato de etilo
(Compuesto N° 1-118)

60 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en la Preparación 46(a), pero utilizando 0,92 g de 2-butil-4-(1-hidroxi-1-metiletil)imidazol-5-carboxilato de etilo (preparado tal como se ha descrito en la Preparación 8) y 1,28 g de 4'-bromometilbifenil-2-carboxilato de t-butilo, se obtuvieron 1,23 g del com-

ES 2 157 895 T3

puesto del título en forma de cristales, con un punto de fusión de 92-93°C.

Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl₃) δ ppm:

- 5 0,90 (3H, triplete, J = 7 Hz);
1,23 (3H, triplete, J = 7 Hz);
1,26 (9H, singulete);
1,2-2,05 (4H, multiplete);
10 1,65 (6H, singulete);
2,69 (2H, triplete, J = 7 Hz);
4,24 (2H, cuadruplete, J = 7 Hz);
5,52 (2H, singulete);
5,73 (1H, singulete);
15 6,88-7,9 (8H, multiplete).

Ejemplo 14

20 *2-Butil-1-[(2'-carboxibifenil-4-il)metil]-4-(1-hidroxi-1-metiletil)imidazol-5-carboxilato de etilo (Compuesto N° 1-32)*

25 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en la Preparación 44, pero utilizando 0,50 g de 1-[(2'-t-butoxi-carbonilbifenil-4-il)metil]-2-butyl-4-(1-hidroxi-1-metiletil)imidazol-5-carboxilato de etilo (preparado tal como se ha descrito en el Ejemplo 13) y una solución 4 N de ácido clorhídrico en dioxano, se obtuvieron 0,45 g del clorhidrato del compuesto del título en forma de un polvo amorfo, con un punto de fusión de aproximadamente 80°C (reblandecimiento).

Espectro de resonancia magnética nuclear (sulfóxido de dimetilo hexadeuterado) δ ppm:

- 30 0,82 (3H, triplete, J = 7 Hz);
1,14 (3H, triplete, J = 7 Hz);
1,2-1,35 (2H, multiplete);
1,41-1,55 (2H, multiplete);
35 1,60 (6H, singulete);
3,00 (2H, triplete, J = 7 Hz);
4,21 (2H, cuadruplete, J = 7 Hz);
5,63 (2H, singulete);
40 7,14-7,75 (8H, multiplete).

Ejemplo 15

45 *1-[(2'-t-Butoxicarbonilbifenil-4-il)metil]-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propilimidazol-5-carboxilato de etilo (Compuesto N° 1-119)*

50 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en la Preparación 46(a), pero utilizando 0,845 g de 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propilimidazol-5-carboxilato de etilo (preparado tal como se ha descrito en la Preparación 9) y 1,22 g de 4'-bromometilbifenil-2-carboxilato de t-butilo, se obtuvieron 1,31 g del compuesto del título en forma de una goma. Este compuesto se dejó en reposo a temperatura ambiente, con lo que se produjo su cristalización. A continuación se recrystalizó a partir de una mezcla de éter diisopropílico y hexano, para obtener el compuesto del título puro, con un punto de fusión de 90-91°C.

Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl₃) δ ppm:

- 55 0,97 (3H, triplete, J = 7 Hz);
1,23 (3H, triplete, J = 7 Hz);
1,25 (9H, singulete);
1,60 (6H, singulete);
60 1,82 (2H, sextuplete, J = 7 Hz);
2,67 (2H, triplete, J = 7 Hz);

4,24 (2H, cuadruplete, J = 7 Hz);
 5,51 (2H, singulete);
 5,72 (1H, singulete);
 6,87-7,85 (8H, multiplete).

5 Ejemplo 16

1-[(2'-Carboxibifenil-4-il)metil]-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propilimidazol-5-carboxilato de etilo (Compuesto N° 1-50)

10 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en la Preparación 44, pero utilizando 0,80 g de 1-[(2'-t-butoxi-carbonilbifenil-4-il) metil]-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-2-propilimidazol-5-carboxilato de etilo (preparado tal como se ha descrito en el Ejemplo 15) y una solución 4 N de ácido clorhídrico en dioxano, se obtuvieron 0,67 g del clorhidrato del compuesto del título en forma de un polvo amorfo.

15 Espectro de resonancia magnética nuclear (sulfóxido de dimetilo hexadeuterado) δ ppm:

0,88 (3H, triplete, J = 7 Hz);
 1,14 (3H, triplete, J = 7 Hz);
 20 1,50-1,65 (2H, multiplete);
 1,60 (6H, singulete);
 3,00 (2H, triplete, J = 7 Hz);
 4,20 (2H, cuadruplete, J = 7 Hz);
 25 5,63 (2H, singulete);
 7,13-7,75 (8H, multiplete).

Ejemplo 17

30 *Ácido 1-[(2'-carboxibifenil-4-il)metil]-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propilimidazol-5-carboxílico (Compuesto N° 1-49)*

35 Se agitó una solución de 0,20 g del clorhidrato de 1-[(2'-carboxi-bifenil-4-il)metil]-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propilimidazol-5-carboxilato de etilo (preparado tal como se ha descrito en el Ejemplo 16) en una solución acuosa de 84 mg de hidróxido de litio monohidrato en 5 ml de agua, a temperatura ambiente, durante 6 horas. Al final de este tiempo se añadieron sobre la mezcla de reacción, gota a gota, 2 ml de ácido clorhídrico acuoso 1 N, y el precipitado resultante se recogió por filtración, para obtener 0,17 g del compuesto del título con un punto de fusión de 176-179°C (con descomposición).

40 Espectro de resonancia magnética nuclear (sulfóxido de dimetilo hexadeuterado) δ ppm:

0,88 (3H, triplete, J = 7 Hz);
 1,5-1,65 (2H, multiplete);
 1,56 (6H, singulete);
 45 2,66 (2H, triplete, J = 7 Hz);
 5,69 (2H, singulete);
 7,03-7,72 (8H, multiplete).

Ejemplo 18

50 *4-(1-Hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-{4-[2-(tetrazol-5-il) fenil]fenil}metil-imidazol-5-carboxilato de etilo (Compuesto N° 2-7)*

55 18(a) *4-(1-Hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-{4-[2-(trilitetrazol-5-il)fenil]fenil}metil-imidazol-5-carboxilato de etilo*

60 Se añadieron 48 mg de hidruro sódico (como una dispersión al 55 % peso/peso en aceite mineral) sobre una solución de 0,26 g de 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propilimidazol-5-carboxilato de etilo (preparada tal como se ha descrito en la Preparación 9) en 5 ml de N,N-dimetilformamida, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación se añadió una solución de 0,72 g de bromuro de 4-[2-(trilitetrazol-5-il)fenil]-bencilo en 5 ml de N,N-dimetilformamida, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y a continuación a 60°C durante 4 horas. Al final de este tiempo,

ES 2 157 895 T3

se disolvió en acetato de etilo y la solución se lavó tres veces con agua. A continuación se secó la solución sobre sulfato sódico anhidro, después de lo cual se eliminó el disolvente por destilación. El residuo se purificó por cromatografía de columna a través de gel de sílice, utilizando como eluyente una mezcla 1:1 en volumen de hexano y acetato de etilo, para obtener 0,62 g del compuesto del título como un sólido amorfo. Este sólido se recrystalizó a partir de éter diisopropílico, para obtener el compuesto del título en forma de cristales, con un punto de fusión de 167-168°C (con descomposición).

Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl₃) δ ppm:

10 0,88 (3H, triplete, J = 7 Hz);
 1,08 (3H, triplete, J = 7 Hz);
 1,5-1,8 (2H, multiplete);
 1,64 (6H, singulete);
 15 2,52 (2H, triplete, J = 8 Hz);
 4,12 (2H, cuadruplete, J = 7 Hz);
 5,38 (2H, singulete);
 5,78 (1H, singulete);
 6,7-7,6 (22H, multiplete);
 20 7,8-8,1 (1H, multiplete).

18(b) *4-(1-Hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-{4-[2-(tetrazol-5-il)fenil]fenil}metil-imidazol-5-carboxilato de etilo*

25 Una solución de 0,50 g de 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-{4-[2-(trilitetrazol-5-il)fenil]fenil}metil-imidazol-5-carboxilato de etilo [preparada tal como se describió en el Ejemplo 18(a)] en 5 ml de una solución 4 N de ácido clorhídrico en dioxano se dejó en reposo toda la noche a temperatura ambiente, después de lo cual se concentró la mezcla de reacción por evaporación a presión reducida. El residuo resultante se trituroó con éter diisopropílico y a continuación se lavó con éter diisopropílico, para obtener 30 0,34 g del clorhidrato del compuesto del título, con un punto de fusión de 100-103°C.

Espectro de resonancia magnética nuclear (CD₃OD) δ ppm:

35 0,97 (3H, triplete, J = 7 Hz);
 1,24 (3H, triplete, J = 7 Hz);
 1,50-1,65 (2H, multiplete);
 1,70 (6H, singulete);
 3,00 (2H, triplete, J = 8 Hz);
 40 4,30 (2H, cuadruplete, J = 7 Hz);
 5,70 (2H, singulete);
 6,9-7,8 (8H, multiplete).

Ejemplo 19

45 *Ácido 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-{4-[2-(tetrazol-5-il)fenil]fenil}metil-imidazol-5-carboxílico (Compuesto N° 2-1)*

50 Se añadieron 3,65 ml de una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico sobre una solución de 0,31 g del clorhidrato de 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-{4-[2-(tetrazol-5-il)fenil]fenil}metil-imidazol-5-carboxilato de etilo [preparado tal como se ha descrito en el Ejemplo 18(b)] en 6 ml de metanol, y la mezcla resultante se dejó en reposo toda la noche a temperatura ambiente. Al final de este tiempo, se concentró la mezcla de reacción por evaporación a presión reducida para eliminar el metanol. Se diluyó el concentrado con agua y se ajustó su pH a un valor de 3 mediante la adición de ácido clorhídrico diluido, después de lo cual se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se secó sobre sulfato sódico anhidro y a continuación se concentró por evaporación a presión reducida. El residuo resultante se trituroó con éter diisopropílico, para obtener 0,15 g del compuesto del título, con un punto de fusión de 166-169°C.

Espectro de resonancia magnética nuclear (sulfóxido de dimetilo hexadeuterado) δ ppm:

60

0,85 (3H, triplete, J = 7,5 Hz);
 1,54 (6H, singulete);
 1,4-1,6 (2H, multiplete);
 2,58 (2H, triplete, J = 8 Hz);
 5,64 (2H, singulete);
 6,94 (2H, doblete, J = 8,5 Hz);
 7,06 (2H, doblete, J = 8,5 Hz);
 7,5-7,7 (4H, multiplete).

10 Ejemplo 20

4-(1-Hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-{4-[2-(trilitetrazol-5-il) fenil]fenil}metilimidazol-5-carboxilato de pivaloiloximetilo (Compuesto N° 2-15)

15 20(a) *4-(1-Hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-{4-[2-(trilitetrazol-5-il) fenil]-fenil}metilimidazol-5-carboxilato de pivaloiloximetilo*

20 Se añadieron 5,30 ml de una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico, seguido por 5 ml de tetrahidrofurano, sobre una solución de 0,76 g de 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-{4-[2-(trilitetrazol-5-il)-fenil]fenil}metilimidazol-5-carboxilato de etilo [preparada tal como se ha descrito en el Ejemplo 18(a)] en 30 ml de metanol, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. A continuación se concentró la mezcla de reacción por evaporación a presión reducida para eliminar el metanol y el tetrahidrofurano. Se añadió agua al concentrado, y se ajustó el pH de la mezcla hasta un valor de 4 por
 25 adición de ácido clorhídrico diluido, mientras se enfriaba con hielo. A continuación se extrajo la mezcla con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró por evaporación hasta la sequedad. El residuo se disolvió en 10 ml de dimetilacetamida, y sobre la solución resultante se añadieron 0,23 g de carbonato potásico y 0,13 ml de cloruro de pivaloiloximetilo. A continuación se agitó la mezcla a 50°C durante 4 horas, después de cual se añadieron 0,06 ml de cloruro de pivaloiloximetilo,
 30 y la mezcla se agitó durante otras 2 horas. A continuación se diluyó la mezcla con acetato de etilo, y se lavó tres veces con agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró por evaporación a presión reducida. El concentrado se purificó por columna de cromatografía a través de gel de sílice, utilizando como eluyente una mezcla de hexano y acetato de etilo en una proporción 1:1 en volumen, para obtener 0,23 g del compuesto del título como un sólido amorfo.

35 Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl₃) δ ppm:

0,86 (3H, triplete, J = 7 Hz);
 1,12 (9H, singulete);
 40 1,62 (6H, singulete);
 1,4-1,9 (2H, multiplete);
 2,51 (2H, triplete, J = 7 Hz);
 5,37 (1H, singulete ancho);
 45 5,40 (2H, singulete);
 5,72 (2H, singulete);
 6,6-8,1 (23H, multiplete).

50 20(b) *4-(1-Hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-{4-[2-(trilitetrazol-5-il) fenil]fenil}-metilimidazol-5-carboxilato de pivaloiloximetilo*

Se añadieron 5 ml de una solución 4 N de ácido clorhídrico en dioxano sobre 0,20 g de 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-{4-[2-(trilitetrazol-5-il)fenil]fenil}metilimidazol-5-carboxilato de pivaloiloximetilo [preparado tal como se ha descrito en el Ejemplo 20(a)], y se dejó la mezcla resultante en reposo
 55 toda la noche a temperatura ambiente. Al final de este tiempo, se concentró la mezcla de reacción hasta la sequedad por concentración a presión reducida. El residuo resultante se trituró con éter diisopropílico para inducir la cristalización y obtener 0,13 g del clorhidrato del compuesto del título en forma de cristales, con un punto de fusión de 104-107°C.

60 Espectro de resonancia magnética nuclear (sulfóxido de dimetilo hexadeuterado) δ ppm:

- 0,84 (3H, triplete, J = 7,5 Hz);
 1,09 (9H, singulete);
 1,35-1,50 (2H, multiplete);
 1,56 (6H, singulete);
 5 2,88 (2H, triplete, J = 8 Hz);
 5,58 (2H, singulete);
 5,85 (2H, singulete);
 7,05 (2H, doblete, J = 8,5 Hz);
 10 7,10 (2H, doblete, J = 8,5 Hz);
 7,5-7,7 (4H, multiplete).

Ejemplo 21

- 15 *Ácido 2-butil-4-(1-etil-1-hidroxipropil)-1-{4-[2-(tetrazol-5-il)fenil]fenil}metil-imidazol-5-carboxílico (Compuesto N° 2-40)*

21(a) *2-butil-4-(1-etil-1-hidroxipropil)-1-{4-[2-(trilitetrazol-5-il)fenil]fenil}-metil-imidazol-5-carboxilato de etilo*

- 20 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 18(a), pero utilizando 0,75 g de 2-butil-4-(1-etil-1-hidroxipropil)imidazol-5-carboxilato de etilo (preparado tal como se ha descrito en la Preparación 13), 0,12 g de hidruro sódico (como una dispersión al 55 % peso/peso en aceite mineral) y 1,51 g de bromuro de 4-[2-(trilitetrazol-5-il)fenil]bencilo, se obtuvieron 1,05 g del compuesto del título
 25 en forma de un sólido amorfo.

Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl₃) δ ppm:

- 0,83 (6H, triplete, J = 7,5 Hz);
 30 0,85 (3H, triplete, J = 6 Hz);
 1,11 (3H, triplete, J = 7 Hz);
 1,23-1,32 (2H, multiplete);
 1,56-1,65 (2H, multiplete);
 35 1,80-1,89 (2H, multiplete);
 2,03-2,14 (2H, multiplete);
 2,55 (2H, triplete, J = 8 Hz);
 4,12 (2H, cuadruplete, J = 7,5 Hz);
 5,37 (2H, singulete);
 40 5,64 (1H, singulete ancho);
 6,70 (2H, doblete, J = 8,5 Hz);
 6,9-7,0 (6H, multiplete);
 7,10 (2H, doblete, J = 8,5 Hz);
 45 7,2-7,4 (10H, multiplete);
 7,4-7,5 (2H, multiplete);
 7,85-7,90 (1H, multiplete).

- 21(b) *Ácido 2-butil-4-(1-etil-1-hidroxipropil)-1-{4-[2-(tetrazol-5-il)fenil]fenil}metil-imidazol-5-carboxílico*
 50 *lico*

- Se añadieron 1,71 ml de ácido clorhídrico acuoso 1 N sobre una solución de 0,65 g de 2-butil-4-(1-etil-1-hidroxipropil)-1-{4-[2-(trilitetrazol-5-il)fenil]-fenil}metil-imidazol-5-carboxilato de etilo [preparada tal como se ha descrito en el anterior paso (a)] en 10 ml de metanol, y la mezcla resultante se dejó en reposo
 55 toda la noche a temperatura ambiente. Al final de este tiempo, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, y el concentrado se disolvió de nuevo en 10 ml de metanol. La solución resultante se mezcló con 4,28 ml de una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico y a continuación se dejó en reposo toda la noche a temperatura ambiente. A continuación se concentró la mezcla de reacción por evaporación a presión reducida para eliminar el metanol. Se ajustó el pH del concentrado hasta un valor de 3 por
 60 adición de ácido clorhídrico acuoso diluido, y los cristales que precipitaron se recogieron por filtración. Los cristales así obtenidos se suspendieron en éter diisopropílico y a continuación se recogieron por filtración y se secaron para obtener 0,35 g del compuesto del título, con un punto de fusión de 181-183°C.

ES 2 157 895 T3

Espectro de resonancia magnética nuclear (sulfóxido de dimetilo hexadeuterado) δ ppm:

5 0,74 (6H, triplete, J = 7,5 Hz);
0,79 (3H, triplete, J = 7,5 Hz);
1,1-1,3 (2H, multiplete);
1,40-1,55 (2H, multiplete);
1,67-1,80 (2H, multiplete);
10 1,90-2,05 (2H, multiplete);
2,59 (2H, triplete, J = 7,5 Hz);
5,67 (2H, singulete);
6,88 (2H, doblete, J = 8,5 Hz);
7,05 (2H, doblete, J = 8,5 Hz);
15 7,5-7,7 (4H, multiplete).

Ejemplo 22

20 *Ácido 2-butil-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-{4-[2-(tetrazol-5-il)fenil]fenil}metil-imidazol-5-carboxílico (Compuesto N° 2-2)*

22(a) *2-Butil-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-{4-[2-(trilitetrazol-5-il)fenil]fenil}metil-imidazol-5-carboxilato de etilo*

25 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 18(a), pero utilizando 0,26 g de 2-butil-4-(1-hidroxi-1-metiletil)imidazol-5-carboxilato de etilo (preparado tal como se ha descrito en la Preparación 8), 45,5 mg de hidruro sódico (como una dispersión al 55 % peso/peso en aceite mineral) y 0,63 g bromuro de 4-[2-(trilitetrazol-5-il)fenil]bencilo, se obtuvieron 0,28 g del compuesto del título en forma de un aceite.

30

Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl₃) δ ppm:

0,85 (3H, triplete, J = 7 Hz);
1,09 (3H, triplete, J = 7 Hz);
35 1,64 (6H, singulete);
1,3-1,8 (4H, multiplete);
2,56 (2H, triplete, J = 8 Hz);
4,14 (2H, cuadruplete, J = 7 Hz);
40 5,38 (2H, singulete);
5,78 (1H, singulete);
6,6-7,6 (22H, multiplete);
7,7-8,1 (1H, multiplete).

45 22(b) *Ácido 2-butil-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-{4-[2-(tetrazol-5-il)fenil]fenil}metil-imidazol-5-carboxílico*

50 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 21(b), se obtuvieron 78 mg del compuesto del título, con un punto de fusión de 138-141°C, por tratamiento de 0,28 g de 2-butil-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-{4-[2-(trilitetrazol-5-il)fenil]fenil}metil-imidazol-5-carboxilato de etilo [preparado tal como se ha descrito en el anterior paso (a)] con 0,42 ml de ácido clorhídrico acuoso 1 N y a continuación se trató el producto con 1,70 ml de una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico.

55 Espectro de resonancia magnética nuclear (sulfóxido de dimetilo hexadeuterado) δ ppm:

60

0,81 (3H, triplete, J = 7,5 Hz);
 1,15-1,35 (2H, multiplete);
 1,4-1,6 (2H, multiplete);
 1,53 (6H, singulete);
 5 2,58 (2H, triplete, J = 8,5 Hz);
 5,64 (2H, singulete);
 6,94 (2H, doblete, J = 8,5 Hz);
 7,06 (2H, doblete, J = 8,5 Hz);
 10 7,15-7,70 (4H, multiplete).

Ejemplo 23

15 *Ácido 2-butil-4-(1-hidroxi-1-metilpropil)-1-{4-[2-(tetrazol-5-il) fenil]fenil}metil-imidazol-5-carboxílico*
 (Compuesto N° 2-38)

23(a) *2-Butil-5-ciano-4-(1-hidroxi-1-metilpropil)-1-{4-[2-(trilitetrazol-5-il)fenil]fenil}-metil-imidazol*

20 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 18(a), pero utilizando 465 mg de 2-butil-5-ciano-4-(1-hidroxi-1-metilpropil)imidazol (preparado tal como se ha descrito en la Preparación 19), 92 mg de hidruro sódico (como una dispersión al 55 % peso/peso en aceite mineral) y 1,11 g de bromuro de 4-[2-(trilitetrazol-5-il)fenil]bencilo, se obtuvieron 1,00 g del compuesto del título en forma de una goma.

Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl₃) δ ppm:

25 0,86 (3H, triplete, J = 7,5 Hz);
 0,87 (3H, triplete, J = 7 Hz);
 1,21-1,34 (2H, multiplete);
 1,54-1,66 (2H, multiplete);
 30 1,60 (3H, singulete);
 1,82-1,97 (2H, multiplete);
 2,51 (2H, triplete, J = 7,5 Hz);
 3,22 (1H, singulete);
 35 5,04 (2H, singulete);
 6,87-7,52 (22H, multiplete);
 7,93-7,96 (1H, multiplete).

40 23(b) *2-Butil-5-ciano-4-(1-hidroxi-1-metilpropil)-1-{4-[2-(tetrazol-5-il)fenil]fenil} metil-imidazol*

45 Se agitó una mezcla de 1,00 g de 2-butil-5-ciano-4-(1-hidroxi-1-metilpropil)-1-{4-[2-(trilitetrazol-5-il)fenil]-fenil}metil-imidazol [preparada tal como se ha descrito en el anterior paso (a)] y 25 ml de ácido acético acuoso al 20 % v/v, a 60°C durante 2 horas, y a continuación se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida. Se eliminó el agua residual y el ácido acético como un azeótropo de tolueno por destilación a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía de columna a través de gel de sílice, utilizando como eluyente mezclas de metanol y cloruro de metileno en unas proporciones que oscilaban entre 1:9 y 1:4, para obtener 0,65 g del compuesto del título como un cristal.

Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl₃) δ ppm:

50 0,83 (3H, triplete, J = 7 Hz);
 0,88 (3H, triplete, J = 7 Hz);
 1,23-1,37 (2H, multiplete);
 1,57 (3H, singulete);
 55 1,55-1,70 (2H, multiplete);
 1,82-1,89 (2H, multiplete);
 2,64 (2H, triplete, J = 7 Hz);
 5,12 (2H, singulete);
 60 6,9-7,1 (4H, multiplete);
 7,29-7,60 (3H, multiplete);
 7,87 (1H, doblete, J = 7,5 Hz).

23(c) *Ácido 2-Butil-4-(1-hidroxi-1-metilpropil)-1-{4-[2-(tetrazol-5-il)fenil]fenil}metil-imidazol-5-carboxílico*

5 Se agitó una mezcla de 360 mg de 2-butil-5-ciano-4-(1-hidroxi-1-metilpropil)-1-{4-[2-(tetrazol-5-il)fenil]fenil}metil-imidazol [preparada tal como se ha descrito en el anterior paso (b)], 266 mg de hidróxido de litio monohidrato y 3,6 ml de agua, en un baño de aceite mantenido a 115°C durante 16 horas. Al final de este tiempo se enfrió la mezcla de reacción y se añadieron a la mezcla 6,4 ml de ácido clorhídrico acuoso 1 N, mientras se enfriaba en un baño de hielo. Se recogieron por filtración los
10 cristales precipitados, para obtener 302 mg del compuesto del título, con un punto de fusión de 152-154°C.

Espectro de resonancia magnética nuclear (sulfóxido de dimetilo hexadeuterado) δ ppm:

0,79 (3H, triplete, J = 7 Hz);
15 0,82 (3H, triplete, J = 7 Hz);
1,20-1,34 (2H, multiplete);
1,44-1,55 (2H, multiplete);
1,55 (3H, singulete);
20 1,71-1,95 (2H, multiplete);
2,62 (2H, triplete, J = 7,5 Hz);
5,68 (2H, cuadruplete AB, $\Delta\delta = 0,10$ ppm, J = 17 Hz);
6,86-7,10 (4H, multiplete);
7,53-7,72 (4H, multiplete).

25 Ejemplo 24

Ácido 4-(1-hidroxi-1-metilpropil)-2-propil-1-{4-[2-(tetrazol-5-il) fenil]fenil}metil-imidazol-5-carboxílico
(Compuesto N° 2-37)

30 24(a) *5-Ciano-4-(1-hidroxi-1-metilpropil)-2-propil-1-{4-[2-(trilitetrazol-5-il)fenil]fenil}-metil-imidazol*

35 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 18(a), pero utilizando 380 mg de 5-ciano-4-(1-hidroxi-1-metilpropil)-2-propilimidazol (preparado tal como se ha descrito en la Preparación 20), 88 mg de hidruro sódico (como una dispersión al 55% peso/peso en aceite mineral) y 1,07 g de bromuro de 4-[2-(trilitetrazol-5-il)fenil]bencilo, se obtuvieron 0,97 g del compuesto del título como un sólido amorfo.

Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl₃) δ ppm:

40 0,86 (3H, triplete, J = 8 Hz);
0,87 (3H, triplete, J = 7,5 Hz);
1,60 (3H, singulete);
1,60-1,75 (2H, multiplete);
45 1,80-2,00 (2H, multiplete);
2,48 (2H, triplete, J = 8 Hz);
5,04 (2H, singulete);
6,88 (2H, doblete, J = 8,5 Hz);
50 6,9-7,0 (4H, multiplete);
7,14 (2H, doblete, J = 8,5 Hz);
7,2-7,4 (14H, multiplete);
7,45-7,55 (1H, multiplete).

55 24(b) *5-Ciano-4-(1-hidroxi-1-metilpropil)-2-propil-1-{4-[2-(tetrazol-5-il)fenil]fenil}metil-imidazol*

60 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 23(b), se obtuvieron 0,32 g del compuesto del título en forma de cristales, con un punto de fusión de 141-145°C, por tratamiento de 0,51 g de 5-ciano-4-(1-hidroxi-1-metilpropil)-2-propil-1-{4-[2-(trilitetrazol-5-il)fenil]fenil}-metil-imidazol [preparado tal como se describió en el anterior paso (a)] con ácido acético acuoso al 75% v/v.

Espectro de resonancia magnética nuclear (CD₃OD) δ ppm:

0,84 (3H, triplete, J = 8 Hz);
 0,90 (3H, triplete, J = 8,5 Hz);
 1,52 (3H, singulete);
 5 1,5-1,7 (2H, multiplete);
 1,75-1,90 (2H, multiplete);
 2,65 (2H, triplete, J = 8 Hz);
 5,27 (2H, singulete);
 10 7,03 (2H, doblete, J = 8,5 Hz);
 7,14 (2H, doblete, J = 8,5 Hz);
 7,45-7,63 (4H, multiplete).

15 24(c) *Ácido 4-(1-Hidroxi-1-metilpropil)-2-propil-1-{4-[2-(tetrazol-5-il)fenil]fenil}metil-imidazol-5-carboxílico*

20 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 23(c), se obtuvieron 014 g del compuesto del título en forma de un polvo, con un punto de fusión de 174-177°C, por tratamiento de 0,19 g de 5-ciano-4-(1-hidroxi-1-metilpropil)-2-propil-1-{4-[2-(tetrazol-5-il) fenil]fenil}metil-imidazol [preparado tal como se ha descrito en el anterior paso (b)] con 0,15 g de hidróxido de litio monohidrato.

Espectro de resonancia magnética nuclear (CD₃OD) δ ppm:

25 0,88 (3H, triplete, J = 7,5 Hz);
 0,94 (3H, triplete, J = 7,5 Hz);
 1,50-1,65 (2H, multiplete);
 1,63 (3H, singulete);
 1,85-2,05 (2H, multiplete);
 30 2,76 (2H, triplete, J = 7,5 Hz);
 5,80 (2H, cuadruplete AB, $\Delta\delta = 0,14$ ppm, J = 16,5 Hz);
 7,01 (2H, doblete, J = 8,5 Hz);
 7,11 (2H, doblete, J = 8,5 Hz);
 7,48-7,75 (4H, multiplete).

35 Ejemplo 25

40 *1-[(2'-Carboxibifenil-4-il)metil]-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propilimidazol-5-carboxilato de pivaloiloximetilo (Compuesto N° 3-1)*

45 25(a) *1-[(2'-t-Butoxicarbonilbifenil-4-il)-metil]-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propil-imidazol-5-carboxilato de etilo*

50 Se añadieron 3,00 g de t-butóxido potásico, mientras se enfriaba con hielo, sobre una solución de 6 g de 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propilimidazol-5-carboxilato de etilo (preparado tal como se ha descrito en la Preparación 9) en 40 ml de N,N-dimetil-acetamida, y la mezcla resultante se agitó durante 10 minutos, después de lo cual se añadió una solución de 9,00 g de 4'-bromometilbifenil-2-carboxilato de t-butilo en 40 ml de N,N-dimetilacetamida. Después de que se agitara la mezcla de reacción durante 2 horas, se mezcló con agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, después de lo cual se purificó el residuo por columna de cromatografía a través de gel de sílice, utilizando como eluyente una mezcla de hexano y acetato de etilo 1:1 en volumen, para obtener 11,6 g del compuesto del título como un sólido, con reblandecimiento a aproximadamente 85°C.

55 Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl₃) δ ppm:

60 0,97 (3H, triplete, J = 7 Hz);
 1,23 (3H, triplete, J = 7 Hz);
 1,25 (9H, singulete);
 1,60 (6H, singulete);
 1,82 (2H, sextuplete, J = 7 Hz);

2,67 (2H, triplete, $J = 7$ Hz);
 4,24 (2H, cuadruplete, $J = 7$ Hz);
 5,51 (2H, singulete);
 5,72 (1H, singulete);
 6,87-7,85 (8H, multiplete).

25(b) *Ácido 1-[(2'-t-Butoxicarbonilbifenil-4-il) metil]-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propilimidazol-5-carboxílico*

Se añadió una solución de 4,8 g de hidróxido de litio monohidrato en 100 ml de agua sobre una solución de 11,6 g de 1-[(2'-t-butoxicarbonilbifenil-4-il)metil]-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propilimidazol-5-carboxilato de etilo [preparada tal como se describió en el anterior paso (a)] en 60 ml de dioxano, y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 16 horas. Se eliminó el dioxano por destilación a presión reducida, y a continuación el concentrado se mezcló con agua-hielo y con acetato de etilo, después de lo cual se añadieron 114 ml de ácido clorhídrico acuoso 1 N. Se separó la capa de acetato de etilo, se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida. El residuo cristalino se trituró con éter diisopropílico y se separó por filtración obteniéndose 9,09 g del compuesto del título, con un punto de fusión de 155-157°C.

Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl_3) δ ppm:

0,85 (3H, triplete, $J = 7,5$ Hz);
 1,23 (9H, singulete);
 1,53-1,65 (2H, multiplete);
 1,65 (6H, singulete);
 2,91 (3H, triplete, $J = 7,5$ Hz);
 5,90 (2H, singulete);
 7,09 (2H, doblete, $J = 8$ Hz);
 7,21-7,48 (5H, multiplete);
 7,75 (1H, doblete, $J = 9$ Hz).

25(c) *1-[(2'-t-Butoxicarbonilbifenil-4-il) metil]-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propil-imidazol-5-carboxilato de pivaloiloximetilo*

Se añadieron 2,13 ml de pivalato de clorometilo y 3,99 g de carbonato potásico sobre una solución de 6 g de ácido 1-[(2'-t-butoxicarbonilbifenil-4-il)metil]-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propilimidazol-5-carboxílico [preparado tal como se ha descrito en el anterior paso (b)] en 70 ml de N,N-dimetilacetamida, y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora y a continuación a 50°C durante 2 horas. Al final de este tiempo, se mezcló la mezcla de reacción con acetato de etilo y agua. Se separó la capa de acetato de etilo y se secó sobre sulfato magnésico anhidro, después de lo cual se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía de columna a través de gel de sílice, utilizando como eluyente una mezcla de acetato de etilo y hexano en una proporción 1:1 en volumen, para obtener 6,80 g del compuesto del título en forma de cristales, con un punto de fusión de 106-107°C.

Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl_3) δ ppm:

1,07 (3H, triplete, $J = 7$ Hz);
 1,25 (9H, singulete);
 1,32 (9H, singulete);
 1,71 (6H, singulete);
 1,79-1,90 (2H, multiplete);
 2,75 (2H, triplete, $J = 8$ Hz);
 5,50 (1H, singulete);
 5,59 (2H, singulete);
 5,92 (2H, singulete);
 7,05 (2H, doblete, $J = 8$ Hz);
 7,34-7,56 (5H, multiplete);
 7,85 (1H, doblete, $J = 7$ Hz).

25(d) *1-[(2'-Carboxibifenil-4-il)-metil]-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propil-imidazol-5-carboxilato de pivaloiloximetilo*

5 Se agitó una mezcla de 6,6 g de 1-[(2'-t-butoxicarbonilbifenil-4-il) metil]-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propilimidazol-5-carboxilato de pivaloiloximetilo [preparado tal como se ha descrito anteriormente en el paso (c)] y 57 ml de una solución 4 N de ácido clorhídrico en dioxano, a temperatura ambiente durante 4 horas. Al final de este tiempo, se concentró la mezcla de reacción por evaporación a presión reducida, y el residuo se trituró con acetato de etilo para provocar su cristalización, obteniéndose 6,52 g del compuesto
10 del título en forma de clorhidrato, con un punto de fusión de 170-173°C.

Espectro de resonancia magnética nuclear (sulfóxido de dimetilo hexadeuterado) δ ppm:

0,87 (3H, triplete, J = 7 Hz);
15 1,10 (9H, singulete);
1,45-1,60 (2H, multiplete);
1,58 (6H, singulete);
2,96 (2H, triplete, J = 7,5 Hz);
20 5,65 (2H, singulete);
5,87 (2H, singulete);
7,17 (2H, doblete, J = 8 Hz);
7,33 (2H, doblete, J = 8 Hz);
7,43-7,60 (3H, multiplete);
25 7,74 (1H, doblete, J = 8 Hz).

Ejemplo 26

30 *1-[(2'-Carboxibifenil-4-il)metil]-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propil-imidazol-5-carboxilato de isopropoxicarboniloximetilo (Compuesto N° 3-13)*

26(a) *1-[(2'-t-Butoxicarbonil-bifenil-4-il)metil]-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propilimidazol-5-carboxilato de isopropoxicarboniloximetilo*

35 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 25(c), se obtuvieron 0,58 g del compuesto del título en forma de cristales, con un punto de fusión de 85-87°C, por agitación de una mezcla comprendiendo 0,50 g de ácido 1-[(2'-t-butoxicarbonilbifenil-4-il)metil]-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propilimidazol-5-carboxílico [preparado tal como se ha descrito anteriormente en el Ejemplo 25(b)], 0,19 g de cloruro de isopropoxicarboniloximetilo y 0,33 g de carbonato potásico en 6 ml de N,N-dimetilacetamida a temperatura ambiente durante 3 horas.
40

Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl₃) δ ppm:

0,99 (3H, triplete, J = 7 Hz);
45 1,23 (9H, singulete);
1,29 (6H, doblete, J = 6 Hz);
1,63 (6H, singulete);
1,70-1,85 (2H, multiplete);
50 2,68 (2H, triplete, J = 8 Hz);
4,89 (1H, quintuplete, J = 6 Hz);
5,38 (1H, singulete);
5,51 (2H, singulete);
5,82 (2H, singulete);
55 6,97 (2H, doblete, J = 8 Hz);
7,26-7,48 (5H, multiplete);
7,77 (1H, doblete, J = 8 Hz).

60

ES 2 157 895 T3

26(b) *1-[(2'-Carboxibifenil-4-il)metil]-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propil-imidazol-5-carboxilato de isopropoxicarboniloximetilo*

5 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 25(d), se obtuvieron 0,36 g del clorhidrato del compuesto del título en forma de un polvo amorfo, con un punto de fusión de 153-155°C, por tratamiento de 0,46 g de 1-[(2'-t-butoxicarbonilbifenil-4-il) metil]-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propilimidazol-5-carboxilato de isopropoxicarbonil-oximetilo [preparado tal como se ha descrito anteriormente en el paso (a)] con una solución 4 N de ácido clorhídrico en dioxano.

10 Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl₃) δ ppm:

0,98 (3H, triplete, J = 7 Hz);
1,29 (6H, doblete, J = 6 Hz);
1,50-1,65 (2H, multiplete);
15 1,76 (6H, singulete);
3,13 (2H, triplete, J = 7 Hz);
4,90 (1H, quintuplete, J = 6 Hz);
5,55 (2H, singulete);
20 5,82 (2H, singulete);
7,02 (2H, doblete, J = 6,5 Hz);
7,21-7,57 (5H, multiplete);
7,96 (1H, doblete, J = 8 Hz).

25 Ejemplo 27

1-[(2'-Carboxibifenil-4-il)metil]-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propil-imidazol-5-carboxilato de etoxicarboniloximetilo (Compuesto N° 3-9)

30 27(a) *1-[(2'-t-Butoxicarbonil-bifenil-4-il)metil]-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propilimidazol-5-carboxilato de etoxicarboniloximetilo*

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 25(c), se obtuvieron 0,69 g del compuesto del título, en forma de un aceite, a partir de 0,55 g de ácido 1-[(2'-t-butoxicarbonil-bifenil-4-il)metil]-4-
35 (1-hidroxi-1-metiletil)-2-propilimidazol-5-carboxílico [preparado tal como se ha descrito anteriormente en el Ejemplo 25(b)], 0,30 g de cloruro de etoxicarboniloximetilo y 0,50 g de carbonato potásico.

Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl₃) δ ppm:

40 0,99 (3H, triplete, J = 7 Hz);
1,23 (9H, singulete);
1,29 (3H, triplete, J = 7 Hz);
1,64 (6H, singulete);
45 1,74-1,85 (2H, multiplete);
2,69 (2H, triplete, J = 7,5 Hz);
4,21 (2H, cuadruplete, J = 7 Hz);
5,39 (1H, singulete);
5,52 (2H, singulete);
50 5,83 (2H, singulete);
6,97 (2H, doblete, J = 8 Hz);
7,26-7,51 (5H, multiplete);
7,77 (1H, doblete, J = 6,5 Hz).

55 27(b) *1-[(2'-Carboxibifenil-4-il)metil]-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propil-imidazol-5-carboxilato de etoxicarboniloximetilo*

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 25(d), se obtuvieron 0,48 g del clorhidrato del compuesto del título como un polvo amorfo, con reblandecimiento a aproximadamente 70°C, por tratamiento de 0,69 g de 1-[(2'-t-butoxicarbonilbifenil-4-il) metil]-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propilimidazol-
60 5-carboxilato de etoxicarbonil-oximetilo [preparado tal como se ha descrito en el anterior paso (a)] con

ES 2 157 895 T3

una solución 4 N de ácido clorhídrico en dioxano.

Espectro de resonancia magnética nuclear (sulfóxido de dimetilo hexadeuterado) δ ppm:

- 5 0,88 (3H, triplete, J = 7 Hz);
 1,19 (3H, triplete, J = 7 Hz);
 1,5-1,65 (2H, multiplete);
 1,59 (6H, singulete);
 10 2,96 (2H, triplete, J = 7,5 Hz);
 4,15 (2H, cuadruplete, J = 7 Hz);
 5,64 (2H, singulete);
 5,84 (2H, singulete);
 7,18 (2H, doblete, J = 8 Hz);
 15 7,32-7,61 (5H, multiplete);
 7,74 (1H, doblete, J = 7 Hz).

Ejemplo 28

20 1-[(2'-Carboxibifenil-4-il)metil]-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propilimidazol-5-carboxilato de 1-(isopropoxi-carboniloxi)etilo (Compuesto N° 3-14)

28(a) 1-[(2'-t-Butoxi-carbonilbifenil-4-il) metil]-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propilimidazol-5-carboxilato de 1-(isopropoxycarboniloxi)etilo

25 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 25(c), se obtuvieron 0,60 g del compuesto del título como una goma, por agitación de 0,50 g de ácido 1-[(2'-t-butoxicarbonil-bifenil-4-il) metil]-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propilimidazol-5-carboxílico [preparado tal como se ha descrito en el Ejemplo 25(b)] y 0,21 g de cloruro de 1-(isopropoxycarboniloxi)etilo con una solución de 0,40 g de carbonato potásico en
 30 6 ml de N,N-dimetilacetamida a 60°C durante 16 horas.

Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl₃) δ ppm:

- 35 0,97 (3H, triplete, J = 7,5 Hz);
 1,26 (9H, singulete);
 1,27 (6H, doblete de dobletes, J = 4,5 & 6 Hz);
 1,42 (3H, doblete, J = 5,5 Hz);
 1,64 (6H, doblete, J = 3 Hz);
 40 1,75-1,80 (2H, multiplete);
 2,65 (2H, doblete, J = 7,5 Hz);
 4,86 (1H, quintuplete, J = 6 Hz);
 5,50 (2H, singulete);
 6,90 (1H, cuadruplete, J = 5,5 Hz);
 45 6,97 (2H, doblete, J = 8,5 Hz);
 7,26-7,50 (5H, multiplete);
 7,78 (1H, doblete, J = 8 Hz).

50 28(b) 1-[(2'-Carboxi-bifenil-4-il)metil]-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propilimidazol-5-carboxilato de 1-(isopropoxycarboniloxi)etilo

55 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 25(d), se obtuvieron 0,41 g del clorhidrato del compuesto del título, con un punto de fusión de 94-96°C, en forma de un polvo amorfo, por tratamiento de 0,60 g de 1-[(2'-t-butoxicarbonilbifenil-4-il)-metil]-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propilimidazol-5-carboxilato de 1-(isopropoxycarboniloxi)etilo [preparado tal como se ha descrito en el anterior paso (a)] con una solución 4 N de ácido clorhídrico en dioxano.

Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl₃) δ ppm:

60

ES 2 157 895 T3

- 0,94 (3H, triplete, J = 7 Hz);
 1,27 (6H, doblete de dobletes, J = 6,5 & 11 Hz);
 1,47 (3H, doblete, J = 5,5 Hz);
 1,50-1,65 (2H, multiplete);
 5 1,76 (6H, doblete, J = 8,5 Hz);
 3,08 (2H, triplete ancho, J = 8 Hz);
 4,86 (1H, heptuplete, J = 6 Hz);
 5,56 (2H, singulete);
 10 6,87 (1H, cuadruplete, J = 5,5 Hz);
 7,04 (2H, doblete, J = 7,5 Hz);
 7,27-7,65 (5H, multiplete);
 7,97 (1H, doblete, J = 8 Hz).

15 Ejemplo 29

1-[(2'-Carboxibifenil-4-il)metil]-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-2-propilimidazol-5-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il) metilo (Compuesto N° 3-25)

- 20 29(a) *1-[(2'-t-Butoxicarbonilbifenil-4-il) metil]-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propilimidazol-5-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo*

25 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 25(c), se obtuvieron 0,65 g del compuesto del título como una goma, a partir de 0,50 g de ácido 1-[(2'-t-butoxicarbonilbifenil-4-il) metil]-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propil-imidazol-5-carboxílico [preparado tal como se ha descrito en el Ejemplo 25(b)], 0,27 g de bromuro de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo y 0,3 g de carbonato potásico en 6 ml de N,N-dimetilacetamida.

Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl₃) δ ppm:

- 30 0,99 (3H, triplete, J = 6,5 Hz);
 1,28 (9H, singulete);
 1,64 (6H, singulete);
 35 1,55-1,90 (2H, multiplete);
 2,07 (3H, singulete);
 2,70 (2H, triplete, J = 7 Hz);
 4,90 (2H, singulete);
 5,47 (2H, singulete);
 40 5,51 (1H, singulete);
 6,91 (2H, doblete, J = 8,5 Hz);
 7,2-7,9 (6H, multiplete).

- 45 29(b) *1-[(2'-Carboxibifenil-4-il)metil]-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propilimidazol-5-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo*

50 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 25(d), se obtuvieron 0,54 g del clorhidrato del compuesto del título como un polvo amorfo, con un punto de fusión de 90-93°C, por tratamiento de 0,65 g de 1-[(2'-t-butoxicarbonilbifenil-4-il) metil]-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propil-imidazol-5-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo [preparado tal como se ha descrito anteriormente en el paso (a)] con una solución 4 N de ácido clorhídrico en dioxano.

Espectro de resonancia magnética nuclear (sulfóxido de dimetilo hexadeuterado) δ ppm:

- 55 0,88 (3H, triplete, J = 7,5 Hz);
 1,5-1,7 (2H, multiplete);
 1,59 (6H, singulete);
 2,11 (3H, singulete);
 60 3,00 (2H, triplete, J = 7,5 Hz);
 5,13 (2H, singulete);

5,63 (2H, singulete);
 7,13 (2H, doblete, J = 8 Hz);
 7,26-7,75 (6H, multiplete).

5 Ejemplo 30

1-[(2'-Carboxibifenil-4-il)metil]-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propilimidazol-5-carboxilato de pivaloiloximetilo (Compuesto N° 3-1)

10 30(a) *1-[(2'-t-Butoxicarbonilbifenil-4-il)metil]-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propilimidazol-5-carboxilato de pivaloiloximetilo*

15 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 25(a), se obtuvieron 0,81 g del compuesto del título a partir de 500 mg de 4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-2-propilimidazol-5-carboxilato de pivaloiloximetilo [preparado tal como se ha descrito en la Preparación 22(ii)] y 560 mg de 4'-bromometilbifenil-2-carboxilato de t-butilo. El punto de fusión y el espectro de resonancia magnética nuclear del producto fueron idénticos a los del compuesto obtenido tal como se ha descrito en el Ejemplo 25(c).

20 30(b) *1-[(2'-Carboxibifenil-4-il)-metil]-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propilimidazol-5-carboxilato de pivaloiloximetilo*

25 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 25(d), se obtuvieron 0,45 g del clorhidrato del compuesto del título, en forma de cristales, a partir de 0,5 g de 1-[(2'-t-butoxicarbonilbifenil-4-il)-metil]-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propilimidazol-5-carboxilato de pivaloiloximetilo [preparado tal como se ha descrito en el anterior paso (a)]. El punto de fusión y el espectro de resonancia magnética nuclear del producto fueron idénticos a los del compuesto preparado tal como se ha descrito en el Ejemplo 25(d).

Ejemplo 31

30 *2-Butil-1-[(2'-carboxibifenil-4-il)metil]-4-(1-hidroxi-1-metiletil)imidazol-5-carboxilato de pivaloiloximetilo (Compuesto N° 3-27)*

35 31(a) *1-[(2'-t-Butoxicarbonilbifenil-4-il)-metil]-2-butil-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-imidazol-5-carboxilato de metilo*

40 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 25(a), se obtuvieron 3,54 g del compuesto del título, como un jarabe, a partir de 2,00 g de 2-butil-4-(1-hidroxi-1-metiletil)imidazol-5-carboxilato de metilo (preparado tal como se ha descrito en la Preparación 21) y 3,03 g de 4'-bromometilbifenil-2-carboxilato de t-butilo.

Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl₃) δ ppm:

0,92 (3H, triplete, J = 7,5 Hz);
 1,25 (9H, singulete);
 45 1,33-1,46 (2H, multiplete);
 1,64 (6H, singulete);
 1,68-1,78 (2H, multiplete);
 2,70 (2H, triplete, J = 8 Hz);
 50 3,78 (3H, singulete);
 5,50 (2H, singulete);
 5,70 (1H, singulete);
 6,97 (2H, doblete, J = 8,5 Hz);
 7,26-7,33 (3H, multiplete);
 55 7,37-7,54 (2H, multiplete);
 7,76-7,81 (1H, multiplete).

60 31(b) *Ácido 1-[(2'-t-Butoxicarbonilbifenil-4-il)metil]-2-butil-4-(1-hidroxi-1-metiletil)imidazol-5-carboxílico*

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 25(b), se obtuvieron 2,46 g del com-

ES 2 157 895 T3

puesto del título, en forma de cristales, con un punto de fusión de 158-159°C, mediante la hidrólisis de 3,31 g de 1-[(2'-t-butoxicarbonil-bifenil-4-il) metil]-2-butil-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)imidazol-5-carboxilato de metilo [preparado tal como se ha descrito anteriormente en el paso (a)] con 1,37 g de hidróxido de litio monohidrato.

5

Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl₃) δ ppm:

0,84 (3H, triplete, J = 7,5 Hz);
 1,23 (9H, singulete);
 10 1,25-1,38 (2H, multiplete);
 1,52-1,65 (2H, multiplete);
 1,68 (6H, singulete);
 2,83 (2H, triplete, J = 6,5 Hz);
 15 5,81 (2H, singulete);
 7,07 (2H, doblete, J = 8,0 Hz);
 7,22-7,28 (3H, multiplete);
 7,34-7,50 (2H, multiplete);
 20 7,74-7,78 (1H, multiplete).

31(c) *1-[(2'-t-Butoxicarbonilbifenil-4-il) metil]-2-butil-4-(1-hidroxi-1-metiletel)-imidazol-5-carboxilato de pivaloiloximetilo*

25 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 25(c), se obtuvieron 0,48 g del compuesto del título, como un jarabe, por esterificación de 0,40 g de ácido 1-[(2'-t-butoxicarbonilbifenil-4-il) metil]-2-butil-4-(1-hidroxi-1-metiletel)imidazol-5-carboxílico [preparado tal como se ha descrito anteriormente en el paso (b)] con pivalato de clorometilo y carbonato potásico.

Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl₃) δ ppm:

30

0,92 (3H, triplete, J = 7,5 Hz);
 1,17 (9H, singulete);
 1,24 (9H, singulete);
 35 1,32-1,47 (2H, multiplete);
 1,63 (6H, singulete);
 1,66-1,79 (2H, multiplete);
 2,69 (2H, triplete, J = 8 Hz);
 5,41 (1H, singulete);
 40 5,51 (2H, singulete);
 5,83 (2H, singulete);
 6,97 (2H, doblete, J = 8 Hz);
 7,25-7,28 (3H, multiplete);
 45 7,38-7,51 (2H, multiplete);
 7,75-7,79 (1H, multiplete).

31(d) *2-Butil-1-[(2'-carboxibifenil-4-il) metil]-4-(1-hidroxi-1-metiletel)imidazol-5-carboxilato de pivaloiloximetilo*

50

55 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 25(d), se obtuvieron 0,45 g del clorhidrato del compuesto del título como un sólido amorfo, con un punto de fusión de 139-144°C (reblandecimiento a 127°C), por tratamiento de 0,48 g de 1-[(2'-t-butoxicarbonilbifenil-4-il)-metil]-2-butil-4-(1-hidroxi-1-metiletel)imidazol-5-carboxilato de pivaloiloximetilo [preparado tal como se ha descrito anteriormente en el paso (c)] con una solución 4 N de ácido clorhídrico en dioxano.

Espectro de resonancia magnética nuclear (sulfóxido de dimetilo hexadeuterado) δ ppm:

60

0,80 (3H, triplete, J = 7,5 Hz);
 1,10 (9H, singulete);
 1,21-1,35 (2H, multiplete);
 1,39-1,50 (2H, multiplete);
 5 1,58 (6H, singulete);
 2,96 (2H, triplete, J = 7,5 Hz);
 5,64 (2H, singulete);
 5,88 (2H, singulete);
 10 7,17 (2H, doblete, J = 8,5 Hz);
 7,32-7,34 (3H, multiplete);
 7,43-7,49 (1H, multiplete);
 7,55-7,61 (1H, multiplete);
 15 7,73-7,75 (1H, multiplete).

Ejemplo 32

20 *2-Butil-1-[(2'-carboxi-bifenil-4-il)metil]-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-imidazol-5-carboxilato de isopropoxi-carboniloximetilo (Compuesto N° 3-39)*

32(a) *1-[(2'-t-butoxicarbonilbifenil-4-il)metil]-2-butil-4-(1-hidroxi-1-metiletil)imidazol-5-carboxilato de isopropoxi-carboniloximetilo*

25 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 25(c), se obtuvieron 0,46 g del compuesto del título, en forma de cristales, con un punto de fusión de 91-93°C, a partir de 0,40 g de ácido 1-[(2'-t-butoxicarbonilbifenil-4-il) metil]-2-butil-4-(1-hidroxi-1-metiletil)imidazol-5-carboxílico [preparado tal como se ha descrito en el Ejemplo 31(b)], 0,15 g de cloruro de isopropoxi-carboniloximetilo y 0,31 g de carbonato potásico.

30 Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl₃) δ ppm:

0,92 (3H, triplete, J = 7,5 Hz);
 1,23 (9H, singulete);
 35 1,29 (6H, doblete, J = 6 Hz);
 1,35-1,45 (2H, multiplete);
 1,63 (6H, singulete);
 1,65-1,80 (2H, multiplete);
 2,71 (2H, triplete, J = 7,5 Hz);
 40 4,90 (1H, heptuplete, J = 6 Hz);
 5,39 (1H, singulete);
 5,51 (2H, singulete);
 5,82 (2H, singulete);
 45 6,98 (2H, doblete, J = 8 Hz);
 7,25-7,30 (3H, multiplete);
 7,35-7,52 (2H, multiplete);
 7,75-7,80 (1H, multiplete).

50 32(b) *2-Butil-1-[(2'-carboxibifenil-4-il) metil]-4-(1-hidroxi-1-metiletil)imidazol-5-carboxilato de isopropoxi-carboniloximetilo*

55 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 25(d), se obtuvieron 0,39 g del compuesto del título, en forma de cristales, con un punto de fusión de 154-156°C, por tratamiento de 0,40 g de 1-[(2'-t-butoxicarbonilbifenil-4-il) metil]-2-butil-4-(1-hidroxi-1-metiletil)imidazol-5-carboxilato de isopropoxi-carbonil-oximetilo [preparado tal como se ha descrito anteriormente en el paso (a)] con una solución 4 N de ácido clorhídrico en dioxano.

60 Espectro de resonancia magnética nuclear (sulfóxido de dimetilo hexadeuterado) δ ppm:

0,81 (3H, triplete, J = 7,5 Hz);
 1,21 (6H, doblete, J = 6,5 Hz);
 1,23-1,36 (2H, multiplete);
 1,38-1,52 (2H, multiplete);
 5 1,59 (6H, singulete);
 2,98 (2H, triplete, J = 6,5 Hz);
 4,79 (1H, heptuplete, J = 6,5 Hz);
 5,65 (2H, singulete);
 10 5,85 (2H, singulete);
 7,18 (2H, doblete, J = 8 Hz);
 7,30-7,38 (3H, multiplete);
 7,42-7,62 (2H, multiplete);
 15 7,74 (1H, doblete, J = 7,5 Hz).

Ejemplo 33

20 *2-Butil-1-[(2'-carboxibifenil-4-il)metil]-4-(1-hidroxi-1-metiletil)imidazol-5-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo (Compuesto N° 3-51)*

33(a) *1-[(2'-t-Butoxicarbonilbifenil-4-il)metil]-2-butil-4-(1-hidroxi-1-metiletil)imidazol-5-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo*

25 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 25(c), se obtuvieron 0,43 g del compuesto del título, en forma de cristales, con un punto de fusión de 156-157°C, a partir de 0,40 g de ácido 1-[(2'-t-butoxicarbonilbifenil-4-il)metil]-2-butil-4-(1-hidroxi-1-metiletil)imidazol-5-carboxílico [preparado tal como se ha descrito en el Ejemplo 31(b)], 0,22 g de bromuro de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo y 0,26 g de carbonato potásico en 5 ml de N,N-dimetil-acetamida.

30 Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl₃) δ ppm:

0,92 (3H, triplete, J = 7,5 Hz);
 1,27 (9H, singulete);
 35 1,30-1,45 (2H, multiplete);
 1,62 (6H, singulete);
 1,65-1,80 (2H, multiplete);
 2,07 (3H, singulete);
 2,70 (2H, triplete, J = 7,5 Hz);
 40 4,89 (2H, singulete);
 5,46 (2H, singulete);
 5,55 (1H, singulete);
 6,91 (2H, doblete, J = 8,5 Hz);
 45 7,26-7,50 (5H, multiplete);
 7,76 (1H, doblete, J = 6,5 Hz).

50 33(b) *2-Butil-1-[(2'-carboxibifenil-4-il)metil]-4-(1-hidroxi-1-metiletil)imidazol-5-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo*

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 25(d), se obtuvieron 0,26 g del clorhidrato del compuesto del título, en forma de un polvo, con un punto de fusión de aproximadamente 70°C (reblandecimiento), por tratamiento de 0,32 g de 1-[(2'-t-butoxicarbonilbifenil-4-il)metil]-4-(1-hidroxi-1-metiletil)imidazol-5-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo [preparado tal como se ha
 55 descrito en el anterior paso (a)] con una solución 4 N de ácido clorhídrico en dioxano.

Espectro de resonancia magnética nuclear (sulfóxido de dimetilo hexadeuterado) δ ppm:

60

- 0,82 (3H, triplete, J = 7 Hz);
 1,20-1,40 (2H, multiplete);
 1,40-1,60 (2H, multiplete);
 1,59 (6H, singulete);
 5 2,12 (3H, singulete);
 2,98 (2H, triplete, J = 7,5 Hz);
 5,14 (2H, singulete);
 5,63 (2H, singulete);
 10 7,13 (2H, doblete, J = 7,5 Hz);
 7,30-7,60 (5H, multiplete);
 7,74 (1H, doblete, J = 7,5 Hz).

Ejemplo 34

- 15 1-[(2'-Carboxibifenil-4-il)metil]-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propilimidazol-5-carboxilato de ftalidilo (Com-
 puesto No 3-26)

- 20 34(a) 1-[(2'-t-Butoxicarbonilbifenil-4-il) metil]-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propil-imidazol-5-carboxilato
 de ftalidilo

- Si siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 25(c), se obtuvieron 0,62 g del com-
 puesto del título, en forma de cristales, con un punto de fusión de 144°C, a partir de 0,50 g de ácido
 1-[(2'-t-butoxicarbonilbifenil)metil]-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propilimidazol-5-carboxílico [preparado tal
 25 como se ha descrito en el 25(b)], 0,25 g de 3-bromoftalida y 0,3 g de carbonato potásico en 6 ml de
 N,N-dimetilacetamida.

Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl₃) δ ppm:

- 30 0,97 (3H, triplete, J = 7,5 Hz);
 1,25 (9H, singulete);
 1,62 (6H, singulete);
 1,75 (2H, sextuplete, J = 7,5 Hz);
 35 2,66 (2H, triplete, J = 6,5 Hz);
 5,38 (2H, cuadruplete AB, Δδ = 0,10 ppm, J = 17 Hz);
 5,42 (1H, singulete);
 6,69 (2H, doblete, J = 7,5 Hz);
 7,15 (2H, doblete, J = 7,5 Hz);
 40 7,28-7,89 (9H, multiplete).

- 34(b) 1-[(2'-Carboxibifenil-4-il) metil]-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propilimidazol-5-carboxilato de ftali-
 dilo

- 45 Si siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 25(d), se obtuvieron 0,37 g del com-
 puesto del título, en forma de un polvo amorfo, con un punto de fusión de 142-144°C, por tratamiento de
 0,45 g de 1-[(2'-t-butoxicarbonilbifenil-4-il) metil]-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propilimidazol-5-carboxilato
 de ftalidilo [preparado tal como se ha descrito anteriormente en el paso (a)] con una solución 4 N de ácido
 clorhídrico en dioxano.

- 50 Espectro de resonancia magnética nuclear (sulfóxido de dimetilo hexadeuterado) δ ppm:

- 0,92 (3H, triplete, J = 7,5 Hz);
 1,50-1,70 (2H, multiplete);
 55 1,59 (6H, singulete);
 3,00 (2H, triplete, J = 7,5 Hz);
 5,65 (2H, singulete);
 7,01 (2H, doblete, J = 8 Hz);
 60 7,27 (2H, doblete, J = 8 Hz);
 7,36-7,98 (9H, multiplete).

Ejemplo 50

2-Butil-1-[(2'-carboxibifenil-4-il) metil]-4-(1-hidroxi-1-metiletil)imidazol-5-carboxamida (Compuesto N° 5-69)

5

50(a) *1-[(2'-t-Butoxicarbonilbifenil-4-il) metil]-2-butil-4-(1-hidroxi-1-metiletil)imidazol-5-carboxamida*

Se añadieron 10 ml de una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico sobre una solución de 232 mg de 1-[(2'-t-butoxi-carbonilbifenil-4-il)metil]-2-butil-4-(1-hidroxi-1-metiletil)imidazol-5-carbonitrilo [preparada tal como se ha descrito en el Ejemplo 10(a)] en 10 ml de etanol, y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 3 horas. Al final de este tiempo, se procedió sobre la mezcla de reacción de un modo similar al descrito en el Ejemplo 45(c), para obtener 185 mg del compuesto del título, como un sólido amorfo.

Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl₃) δ ppm:

15

0,89 (3H, triplete, J = 7 Hz);

1,0-2,0 (4H, multiplete);

1,23 (9H, singulete);

1,68 (6H, singulete);

20

2,62 (2H, triplete, J = 7 Hz);

5,63 (2H, singulete);

6,9-7,9 (8H, multiplete).

25

50(b) *2-Butil-1-[(2'-carboxibifenil-4-il) metil]-4-(1-hidroxi-1-metiletil)imidazol-5-carboxamida*

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en la Preparación 45(d), pero utilizando 185 mg de 1-[(2'-t-butoxicarbonilbifenil-4-il) metil]-2-butil-4-(1-hidroxi-1-metiletil)imidazol-5-carboxamida [preparada tal como se ha descrito en el anterior paso (a)] y 10 ml de una solución 4 N de ácido clorhídrico en dioxano, se obtuvieron 88 mg del clorhidrato del compuesto del título, como un sólido amorfo, con un punto de fusión de 130-138°C (reblandecimiento).

30

Espectro de resonancia magnética nuclear (sulfóxido de dimetilo hexadeuterado) δ ppm:

35

0,78 (3H, triplete, J = 7 Hz);

1,17-1,30 (2H, multiplete);

1,30-1,42 (2H, multiplete);

1,61 (6H, singulete);

2,96 (2H, triplete, J = 7,5 Hz);

40

5,55 (2H, singulete);

7,20-7,75 (8H, multiplete).

Ejemplo 51

45 *2-Butil-1-[(2'-carboxibifenil-4-il)metil]-4-[1-hidroxi-2-metil-1-(1-metiletil)propil]imidazol-5-carboxamida (Compuesto N° 5-333)*

50

51(a) *1-[(2'-t-Butoxicarbonilbifenil-4-il)metil]-2-butil-4-(1-hidroxi-2-metil-1-(1-metiletil)-propil)imidazol-5-carbonitrilo*

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en la Preparación 45(a), pero utilizando 282 mg de 2-butil-4-[1-hidroxi-2-metil-1-(1-metiletil)propil]imidazol-5-carbonitrilo (preparado tal como se ha descrito en la Preparación 30), 409 mg de 4'-(bromometil)bifenil-2-carboxilato de t-butilo y 47 mg de hidruro sódico (como una dispersión al 55% peso/peso en aceite mineral) en 5 ml de N,N-dimetilacetamida, se obtuvieron 513 mg del compuesto del título como un aceite viscoso.

55

Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl₃) δ ppm:

60

0,7-1,1 (15H, multiplete);
 1,0-2,0 (4H, multiplete);
 1,21 (9H, singulete);
 2,15-2,60 (2H, multiplete);
 5 2,68 (2H, triplete, J = 7 Hz);
 3,20 (1H, singulete);
 5,26 (2H, singulete);
 6,9-8,0 (8H, multiplete).

10 51(b) *1-[(2'-t-Butoxicarbonilbifenil-4-il) metil]-2-butil-4-[1-hidroxi-2-metil-1-(1-metiletil)-propil]imidazol-5-carboxamida*

15 Se añadieron 10 ml de una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico sobre una solución de 500 mg de 1-[(2'-t-butoxicarbonilbifenil-4-il)metil]-2-butil-4-[1-hidroxi-2-metil-1-(1-metiletil)propil]imidazol-5-carbonitrilo [preparada tal como se ha descrito en el anterior paso (a)] en 10 ml de etanol, y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 20 horas. Al final de este tiempo, se procedió con la mezcla de reacción de un modo similar al descrito en la Preparación 45(c), para obtener 220 mg del compuesto del título, como un sólido amorfo.

20 Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl₃) δ ppm:

0,7-1,1 (15H, multiplete);
 1,0-2,1 (4H, multiplete);
 25 1,20 (9H, singulete);
 2,2-2,9 (4H, multiplete);
 5,59 (2H, singulete);
 6,8-7,9 (8H, multiplete).

30 51(c) *2-Butil-1-[(2'-carboxibifenil-4-il) metil]-4-[1-hidroxi-2-metil-1-(1-metiletil) propil]imidazol-5-carboxamida*

35 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en la Preparación 45(d), pero utilizando 220 mg de 1-[(2'-t-butoxicarbonilbifenil-4-il) metil]-2-butil-4-[1-hidroxi-2-metil-1-(1-metiletil)propil]imidazol-5-carboxamida [preparada tal como se ha descrito en el anterior paso (b)] y 4,5 ml de una solución 4 N de ácido clorhídrico en dioxano, se obtuvieron 201 mg del clorhidrato del compuesto del título, como un sólido amorfo, con un punto de fusión de 178-181°C.

40 Espectro de resonancia magnética nuclear (sulfóxido de dimetilo hexadeuterado) δ ppm:

0,76 (3H, triplete, J = 7,5 Hz);
 0,8-0,9 (12H, multiplete);
 1,1-1,4 (4H, multiplete);
 45 2,2-2,4 (2H, multiplete);
 2,8-3,1 (2H, multiplete);
 5,51 (2H, singulete);
 7,2-7,8 (8H, multiplete).

50 Ejemplo 61

4-(1-Hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-{4-[2-(tetrazol-5-il) fenil]fenil}metil-imidazol-5-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo (Compuesto N° 2-17)

55 61(a) *4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-{4-[2-(tritol-tetrazol-5-il)fenil]fenil} metil-imidazol-5-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo*

60 Una suspensión de 0,97 g de carbonato potásico en 100 ml de N,N-dimetilacetamida se calentó a 60°C, y a continuación sobre dicha suspensión caliente se añadió, gota a gota y con agitación, una solución de 1,14 g de 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propilimidazol-5-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo (preparada tal como se describió en la Preparación 31) y 2,35 g de bromuro de 4-[2-(tritol-tetrazol-5-il)fenil]bencilo en 50 ml de N,N-dimetil-acetamida. Se agitó la mezcla de reacción a

ES 2 157 895 T3

60°C durante 3,5 horas, y a continuación se diluyó con acetato de etilo. Se separó la capa de acetato de etilo, se lavó con agua y se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y a continuación se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida. Se purificó el residuo resultante por columna de cromatografía a través de gel de sílice, utilizando como eluyente una mezcla de hexano y de acetato de etilo en una proporción
 5 1:1 en volumen, para obtener 1,4 g del compuesto del título, como un sólido amorfo. Este producto se cristalizó a partir de éter diisopropílico, para obtener el compuesto del título puro, con un punto de fusión de 98-99°C (con descomposición).

Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl₃), δ ppm:

10 0,89 (3H, triplete, J = 7,5 Hz);
 1,62 (6H, singulete);
 1,6-1,75 (2H, multiplete);
 1,97 (3H, singulete);
 15 2,54 (2H, triplete, J = 8 Hz);
 4,70 (2H, singulete);
 5,30 (2H, singulete);
 5,61 (1H, singulete);
 20 6,68 (2H, doblete, J = 7,5 Hz);
 6,90-7,52 (20H, multiplete);
 7,87 (1H, doblete, J = 7,5 Hz).

61(b) *4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-{4-[2-(tetrazol-5-il)fenil]fenil}metil-imidazol-5-carboxilato de*
 25 *(5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo*

Se agitó una mezcla de 1,4 g de 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-{4-[2-(trilitetrazol-5-il)fenil]fenil}metil-imidazol-5-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo [preparado tal como se ha descrito en el anterior paso (a)] y 48 ml de ácido acético acuoso al 75% v/v, a 60°C durante 1 hora,
 30 después de lo cual se concentró por evaporación a presión reducida. El residuo se disolvió en tolueno, y la solución resultante se concentró por destilación a presión reducida; este tratamiento se repitió una vez más con el fin de eliminar el agua restante y el ácido acético. El residuo así obtenido se purificó por cromatografía de columna a través de gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla de metanol y cloruro de metileno en proporciones 1:9 y 1:4 en volumen, para obtener 0,73 g del compuesto del título,
 35 con un punto de fusión de 170-172°C.

Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl₃), δ ppm:

40 0,93 (3H, triplete, J = 7,5 Hz);
 1,63 (6H, singulete);
 1,6-1,8 (2H, multiplete);
 2,19 (3H, singulete);
 2,70 (2H, triplete, J = 7,5 Hz);
 45 5,00 (2H, singulete);
 5,45 (2H, singulete);
 6,83 (2H, doblete, J = 8 Hz);
 7,10 (2H, doblete, J = 8 Hz);
 7,42-7,63 (3H, multiplete);
 50 7,83 (1H, doblete de dobletes, J = 1 & 7,5 Hz).

Ejemplo 62

55 *4-(1-Hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-{4-[2-(tetrazol-5-il) fenil]fenil}metil-imidazol-5-carboxilato de pivaloiloximetilo (Compuesto N° 2-15)*

62(a) *4-(1-Hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-{4-[2-(trilitetrazol-5-il)fenil]-fenil}metil-imidazol-5-carboxilato de pivaloiloximetilo*

60 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 61(a), pero utilizando 0,85 g de 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propilimidazol-5-carboxilato de pivaloiloximetilo [preparado tal como se ha descrito en la Preparación 22(ii)], 1,52 g de bromuro de 4-[2-(trilitetrazol-5-il)fenil]-bencilo y 0,72 g de carbonato

potásico, se obtuvieron 1,02 g del compuesto del título, como un sólido amorfo.

El espectro de resonancia magnética nuclear de este compuesto fue idéntico al del compuesto obtenido tal como se ha descrito en el Ejemplo 20(a).

5

62(b) *4-(1-Hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-{4-[2-(tetrazol-5-il) fenil]fenil}-metil-imidazol-5-carboxilato de pivaloioximetilo*

10 El 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-{4-[2-tritiltetrazol-5-il) fenil]fenil}metil-imidazol-5-carboxilato de pivaloioximetilo preparado tal como se ha descrito en el anterior paso (a) se detritiló siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 20(b), para obtener el clorhidrato del compuesto del título, con un rendimiento del 80 %.

15 El punto de fusión y el espectro de resonancia magnética nuclear de este compuesto fueron idénticos a los del compuesto obtenido tal como se ha descrito en el Ejemplo 20(b).

Ejemplo 63

20 *4-(1-Hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-{4-[2-(tetrazol-5-il) fenil]fenil}-metil-imidazol-5-carboxilato de ftalidilo (Compuesto N° 2-65)*

63(a) *4-(1-Hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-{4-[2-(tritiltetrazol-5-il) fenil]fenil}-metil-imidazol-5-carboxilato de ftalidilo*

25 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 61(a), pero utilizando 0,456 g de 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propilimidazol-5-carboxilato de ftalidilo (preparado tal como se ha descrito en la Preparación 32), 0,736 g de bromuro de 4-[2-(tritiltetrazol-5-il)fenil]bencilo y 0,366 g de carbonato potásico, se obtuvieron 0,196 g del compuesto del título, con un punto de fusión de 118-120°C.

30 Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl₃), δ ppm:

0,95 (3H, triplete, J = 7,5 Hz);

1,66 (6H, singulete);

1,65-1,80 (2H, multiplete);

35 2,60 (2H, triplete, J = 7,5 Hz);

5,09 (2H, singulete);

6,92-7,56 (27H, multiplete);

7,93 (1H, doblete de dobletes, J = 1 & 8 Hz).

40

63(b) *4-(1-Hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-{4-[2-(tetrazol-5-il) fenil]fenil}-metil-imidazol-5-carboxilato de ftalidilo*

45 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 61(b), se detritilaron 0,196 g de 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-{4-[2-(tritiltetrazol-5-il)-fenil]fenil} metil-imidazol-5-carboxilato de ftalidilo [preparado tal como se ha descrito en el anterior paso (a)] por calentamiento del mismo con ácido acético acuoso al 75 % para obtener 0,110 g del compuesto del título, con un punto de fusión de 168-170°C.

Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl₃), δ ppm:

50

0,92 (3H, triplete, J = 7,5 Hz);

1,57 (6H, singulete);

1,60-1,77 (2H, multiplete);

2,65 (2H, triplete, J = 7,5 Hz);

55

5,13 (2H, singulete);

6,91-7,57 (12H, multiplete);

7,80 (1H, doblete, J = 7,5 Hz).

60

Ejemplo 64

4-(1-Hidroxi-1-metil-etil)-2-propil-1-{4-[2-(tetrazol-5-il)fenil]-fenil}metil-imidazol-5-carboxilato de isopropoxicarboniloximetilo (Compuesto N° 2-21)

5

64(a) 4-(1-Hidroxi-1-metil-etil)-2-propil-1-{4-[2-(trilitetrazol-5-il)-fenil]fenil}metil-imidazol-5-carboxilato de isopropoxicarboniloximetilo

10 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 61(a), pero utilizando 656 mg de 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propilimidazol-5-carboxilato de isopropoxicarbonil-oximetilo (preparado tal como se ha descrito en la Preparación 33), 1,20 g de bromuro de 4-[2-(trilitetrazol-5-il)fenil]bencilo y 0,51 g de carbonato potásico, se obtuvieron 0,78 g del compuesto del título, como un líquido viscoso.

Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl₃), δ ppm:

15

0,87 (3H, triplete, J = 7,5 Hz);

1,24 (6H, doblete, J = 6 Hz);

1,63 (6H, singulete);

1,65-180 (2H, multiplete);

20

2,52 (2H, triplete, J = 7,5 Hz);

4,87 (1H, quintuplete, J = 6 Hz);

5,35 (2H, singulete);

5,42 (1H, singulete);

25

5,66 (2H, singulete);

6,74-7,87 (22H, multiplete);

7,87-7,96 (1H, multiplete).

30 64(b) 4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-2-propil-1-{4-[2-(tetrazol-5-il)fenil]-fenil}metil-imidazol-5-carboxilato de isopropoxicarboniloximetilo

35 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 61(b), se detritilaron 0,78 g de 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-{4-[2-(trilitetrazol-5-il)fenil]fenil}metil-imidazol-5-carboxilato de isopropoxicarboniloximetilo [preparado tal como se ha descrito en el anterior paso (a)] por calefacción del mismo con ácido acético acuoso al 75 % v/v, para obtener 0,48 g del compuesto del título, en forma de un sólido amorfo.

Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl₃), δ ppm:

40

0,96 (3H, triplete, J = 7,5 Hz);

1,21 (6H, doblete, J = 6 Hz);

1,63 (6H, singulete);

1,72 (2H, sextuplete, J = 7,5 Hz);

45

2,60 (2H, triplete, J = 7,5 Hz);

4,72 (1H, quintuplete, J = 6,5 Hz);

5,33 (2H, singulete);

5,76 (2H, singulete);

50

6,77 (2H, doblete, J = 7,5 Hz);

6,92 (2H, doblete, J = 7,5 Hz);

7,37-7,60 (3H, multiplete);

7,87 (1H, doblete, J = 7,5 Hz).

55 Ejemplo 65

1-[(2'-t-Butoxicarbonilbifenil-4-il)metil]-2-etil-4-(1-hidroxi-1-metiletil)imidazol-5-carboxilato de etilo (Compuesto N° 1-130)

60

Se añadieron 0,337 g de t-butóxido potásico sobre una solución de 0,68 g de 2-etil-4-(1-hidroxi-1-metiletil)imidazol-5-carboxilato de etilo (preparada tal como se ha descrito en la Preparación 37) en 7 ml de N,N-dimetil-acetamida, y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 10 minutos.

ES 2 157 895 T3

A continuación se añadieron, sobre la solución resultante, 1,04 g de 4'-bromometilbifenil-2-carboxilato de t-butilo, y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 horas. Al final de este tiempo, se mezcló con acetato de etilo y agua. Se separó la capa de acetato de etilo, se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró por evaporación a presión reducida. El residuo se purificó por columna
5 de cromatografía a través de gel de sílice, utilizando como eluyente una mezcla de acetato de etilo y hexano en una proporción 1:1 en volumen, para obtener 1,32 g del compuesto del título, en forma de una goma.

Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl₃) δ ppm:

- 10 1,23 (9H, singulete);
1,23 (3H, triplete, J = 7,5 Hz);
1,29 (3H, triplete, J = 7,5 Hz);
1,63 (6H, singulete);
15 2,73 (2H, cuadruplete, J = 7,5 Hz);
4,26 (2H, cuadruplete, J = 7,5 Hz);
5,54 (2H, singulete);
5,73 (1H, singulete);
20 6,98 (2H, doblete, J = 8,5 Hz);
7,5-7,9 (6H, multiplete).

Ejemplo 66

25 *1-[(2'-carboxibifenil-4-il)metil]-2-etil-4-(1-hidroxi-1-metiletil)imidazol-5-carboxilato de etilo (Compuesto N° 1-131)*

30 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en la Preparación 44, pero utilizando 1,32 g de 1-[(2'-t-butoxi-carbonilbifenil-4-il) metil]-2-etil-4-(1-hidroxi-1-metiletil)imidazol-5-carboxilato de etilo (preparado tal como se ha descrito en el Ejemplo 65) y una solución 4 N de ácido clorhídrico en dioxano, se obtuvieron 0,94 g del clorhidrato del compuesto del título, como un polvo amorfo.

Espectro de resonancia magnética nuclear (sulfóxido de dimetilo hexadeuterado) δ ppm:

- 35 1,09 (3H, triplete, J = 7,5 Hz);
1,15 (3H, triplete, J = 7,5 Hz);
1,61 (6H, singulete);
3,03 (2H, cuadruplete, J = 7,5 Hz);
40 4,22 (2H, cuadruplete, J = 7,5 Hz);
5,64 (2H, singulete);
7,16 (2H, doblete, J = 8,5 Hz);
7,32-7,75 (6H, multiplete).

45 Ejemplo 67

Ácido 1-[(2'-Carboxibifenil-4-il)metil]-2-etil-4-(1-hidroxi-1-metiletil)imidazol-5-carboxílico (Compuesto N° 1-132)

50 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 17, pero utilizando 0,40 g del clorhidrato de 1-[(2'-carboxibifenil-4-il) metil]-2-etil-4-(1-hidroxi-1-metiletil)imidazol-5-carboxilato de etilo (preparado tal como se ha descrito en el Ejemplo 66) y 0,18 g de hidróxido de litio monohidrato, se obtuvieron 0,25 g del compuesto del título, como un polvo amorfo.

55 Espectro de resonancia magnética nuclear (sulfóxido de dimetilo hexadeuterado) δ ppm:

- 1,17 (3H, triplete, J = 7,5 Hz);
1,64 (6H, singulete);
2,85 (2H, cuadruplete, J = 7,5 Hz);
60 5,74 (2H, singulete);
7,10 (2H, doblete, J = 8 Hz);
7,30-7,76 (6H, multiplete).

Ejemplo 68

5 *2-Etil-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-{4-[2-(tetrazol-5-il)fenil]fenil}metil-imidazol-5-carboxilato de etilo (Compuesto N° 2-72)*

68(a) *2-Etil-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-{4-[2-(trilitetrazol-5-il)fenil]fenil}metil-imidazol-5-carboxilato de etilo*

10 Se añadieron 0,52 g de t-butoxido potásico sobre una solución de 1,00 g de 2-etil-4-(1-hidroxi-1-metiletil)imidazol-5-carboxilato de etilo (preparado tal como se ha descrito en la Preparación 37) en 26 ml de N,N-dimetil-acetamida, y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 10 minutos. A continuación se añadió gota a gota sobre la solución resultante, una solución de 2,71 g de bromuro de 4-[2-(trilitetrazol-5-il)fenil]bencilo en 35 ml de N,N-dimetilacetamida, después de lo cual se agitó la
15 mezcla de reacción a 50°C durante 4 horas. Al final de este tiempo, se procedió con la mezcla de reacción de un modo similar al descrito en el Ejemplo 18(a), para obtener 2,01 g del compuesto del título en forma de cristales, con un punto de fusión de 150-152°C.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (CDCl₃) δ ppm:

20 1,10 (3H, triplete, J = 7,5 Hz);
1,18 (3H, triplete, J = 7,5 Hz);
1,65 (6H, singulete);
2,52 (2H, cuadruplete, J = 7,5 Hz);
25 4,14 (2H, cuadruplete, J = 7,5 Hz);
5,35 (2H, singulete);
5,80 (1H, singulete);
6,73 (2H, doblete, J = 8,5 Hz);
30 6,93-7,52 (20H, multiplete);
7,87 (1H, doblete, J = 7,5 Hz).

68(b) *2-Etil-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-{4-[2-(tetrazol-5-il)fenil]fenil}metil-imidazol-5-carboxilato de etilo*

35 Se agitó una solución de 1,9 g de 2-etil-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-{4-[2-(trilitetrazol-5-il)fenil]fenil}metil-imidazol-5-carboxilato de etilo [preparada tal como se ha descrito en el anterior paso (a)] en 28 ml de ácido acético acuoso al 75 % v/v, a 60°C durante 2 horas. Al final de este tiempo, se diluyó la mezcla de reacción con 7 ml de agua y se enfrió a temperatura ambiente. Se separó por filtración el
40 alcohol trilito precipitado, y el filtrado se concentró por evaporación a presión reducida. Se cristalizó el residuo en forma de jarabe en éter diisopropílico, para obtener 1,21 g del compuesto del título, con un punto de fusión de 166-167°C.

Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl₃) δ ppm:

45 1,14 (3H, triplete, J = 7,5 Hz);
1,20 (3H, triplete, J = 7,5 Hz);
1,48 (6H, singulete);
2,52 (2H, cuadruplete, J = 7,5 Hz);
50 4,19 (2H, cuadruplete, J = 7,5 Hz);
5,41 (2H, singulete);
6,79 (2H, doblete, J = 8,5 Hz);
7,09 (2H, doblete, J = 8,5 Hz);
55 7,41-7,62 (3H, multiplete);
7,85 (1H, doblete, J = 7,5 Hz).

60

Ejemplo 69

Ácido 2-etil-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-{4-[2-tetrazol-5-il]fenil}fenil} metil-imidazol-5-carboxílico (Compuesto N° 2-68)

5

Se añadió una solución de 0,54 g de hidróxido de litio monohidrato en 10 ml de agua sobre una solución de 2-etil-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-{4-[2-(tetrazol-5-il)fenil]fenil}metil-imidazol-5-carboxilato de etilo [preparada tal como se ha descrito en el Ejemplo 68(b)] en 10 ml de dioxano, y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 4 horas. Al final de este tiempo, se eliminó el dioxano por evaporación a presión reducida, y se añadieron sobre el residuo acuoso 12,6 ml de ácido clorhídrico acuoso 1 N. La separación de los cristales precipitados por filtración dio lugar a 0,93 g del compuesto del título, con un punto de fusión de 179-181°C.

10

Espectro de resonancia magnética nuclear (sulfóxido de dimetilo hexadeuterado) δ ppm:

15

1,09 (3H, triplete, J = 7,5 Hz);
 1,55 (6H, singulete);
 2,63 (2H, cuadruplete, J = 7,5 Hz);
 5,65 (2H, singulete);
 6,96 (2H, doblete, J = 8,5 Hz);
 7,03 (2H, doblete, J = 8,5 Hz);
 7,08-7,64 (4H, multiplete).

20

25 Ejemplo 70

4-(1-Hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-{4-[2-(tetrazol-5-il) fenil]fenil}metil-imidazol-5-carboxilato de etilo (Compuesto N° 2-7)

30

70(a) *1-(2'-Cianobifenil-4-il)metil-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propilimidazol-5-carboxilato de etilo*

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 68(a), pero utilizando 4,01 g de 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propilimidazol-5-carboxilato de etilo (preparado tal como se ha descrito en la Preparación 9), 5,0 g de 4'-bromometilbifenil-2-carbonitrilo y 1,97 g de t-butóxido potásico, se obtuvieron 6,86 g del compuesto del título, en forma de cristales, con un punto de fusión de 92-93°C.

35

Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl₃) δ ppm:

40

0,97 (3H, triplete, J = 7,5 Hz);
 1,16 (3H, triplete, J = 7 Hz);
 1,65 (6H, singulete);
 1,74 (2H, sextuplete, J = 7,5 Hz);
 2,67 (2H, triplete, J = 7,5 Hz);
 4,24 (2H, cuadruplete, J = 7 Hz);
 5,52 (2H, singulete);
 5,77 (1H, singulete);
 7,05 (2H, doblete, J = 8,5 Hz);
 7,42-7,67 (5H, multiplete);
 7,76 (1H, doblete, J = 8 Hz).

45

50

70(b) *4-(1-Hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-{4-[2-(tetrazol-5-il) fenil]fenil}metil-imidazol-5-carboxilato de etilo*

55

Se agitó una solución de 2,00 g de 1-(2'-cianobifenil-4-il) metil-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propilimidazol-5-carboxilato de etilo [preparada tal como se ha descrito en el anterior paso (a)] y 2,00 g de azida de tributilestano en 15 ml de tolueno, a 100°C durante 5 días. Al final de este tiempo, se concentró la mezcla de reacción por evaporación a presión reducida, y el residuo se disolvió en 30 ml de una solución 4 N de ácido clorhídrico en dioxano. La solución se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 16 horas, después de lo cual se concentró por evaporación a presión reducida. El residuo se trituró en éter diisopropílico, para obtener 2,00 g del clorhidrato del compuesto del título.

60

ES 2 157 895 T3

El espectro de resonancia magnética nuclear de este compuesto fue idéntico al del compuesto obtenido tal como se ha descrito en el Ejemplo 18(b).

Ejemplo 71

5 *4-(1-Hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-{4-[2-(tetrazol-5-il)fenil]fenil}metil-imidazol-5-carboxilato de etilo (Compuesto N° 2-7)*

10 71(a) *1-{4-[2-(t-Butilamenocarbonil)fenil]-fenil} metil-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propilimidazol-5-carboxilato de etilo*

15 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 68(a), pero utilizando 4,16 g de 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propilimidazol-5-carboxilato de etilo (preparado tal como se ha descrito en la Preparación 9), 6,00 g de N-t-butil-4'-bromometilbifenil-2-carboxamida (preparada tal como se ha descrito en la Preparación 38) y 2,14 g de t-butóxido potásico, se obtuvieron 5,87 g del compuesto del título, en forma de cristales, con un punto de fusión de 145-146°C.

Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl₃) δ ppm:

20 0,97 (3H, triplete, J = 7,5 Hz);
1,12 (9H, singulete);
1,24 (3H, triplete, J = 7 Hz);
1,64 (6H, singulete);
25 1,75 (2H, sextuplete, J = 7,5 Hz);
2,66 (2H, triplete, J = 7,5 Hz);
4,25 (2H, cuadruplete, J = 7 Hz);
5,03 (1H, singulete);
5,52 (2H, singulete);
30 5,69 (1H, singulete);
6,98 (2H, doblete, J = 8,5 Hz);
7,28-7,47 (5H, multiplete);
7,65 (1H, doblete, J = 7 Hz).

35 71(b) *1-(2'-Cianobifenil-4-il)metil-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propilimidazol-5-carboxilato de etilo*

40 Se añadieron 0,345 ml de cloruro de oxalilo, gota a gota, mientras se enfriaba con hielo, sobre una solución de 1,00 g de 1-{4-[2-(t-butilamenocarbonil)fenil]fenil}metil-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propilimidazol-5-carboxilato de etilo [preparada tal como se ha descrito en el anterior paso (a)] en 10 ml de cloruro de metileno, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. Al final de este tiempo, se diluyó la mezcla de reacción con una solución acuosa de bicarbonato sódico y acetato de etilo, y se separó la capa de acetato de etilo, se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró por evaporación a presión reducida. El residuo se purificó por columna de cromatografía a través de gel de sílice, utilizando como eluyente una mezcla de acetato de etilo y de hexano 1:1 en volumen, para obtener 45 0,69 g del compuesto del título, en forma de cristales.

El punto de fusión y el espectro de resonancia magnética nuclear de este compuesto fueron idénticos a los del compuesto obtenido tal como se ha descrito en el Ejemplo 70(a).

50 71(c) *4-(1-Hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-{4-[2-(tetrazol-5-il)fenil]fenil}metil-imidazol-5-carboxilato de etilo*

55 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 70(b), pero utilizando 1-(2'-cianobifenil-4-il)metil-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propilimidazol-5-carboxilato de etilo [preparado tal como se ha descrito en el anterior paso (b)], se obtuvo el compuesto del título con un rendimiento del 91 %.

El espectro de resonancia magnética nuclear de este compuesto fue idéntico al del compuesto obtenido en el Ejemplo 18(b).

60

Ejemplo 72

4-(1-Hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-{4-[2-(tetrazol-5-il) fenil]fenil}metil-imidazol-5-carboxilato de etilo
(Compuesto N° 2-7)

5 72(a) 1-[(2'-t-Butoxicarbonilbifenil-4-il)-metil]-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propil-imidazol-5-carboxilato de etilo

10 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 68(a), pero utilizando 4,80 g de 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propilimidazol-5-carboxilato de etilo (preparado tal como se ha descrito en la Preparación 9), 6,94 g de 4'-bromometilbifenil-2-carboxilato de t-butilo y 2,28 g de t-butóxido potásico, se obtuvieron 7,50 g del compuesto del título, en forma de cristales, con un punto de fusión de 90-91°C.

Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl₃) δ ppm:

15 0,97 (3H, triplete, J = 7 Hz);
1,23 (3H, triplete, J = 7 Hz);
1,25 (9H, singulete);
1,60 (6H, singulete);
20 1,82 (2H, sextuplete, J = 7 Hz);
2,67 (2H, triplete, J = 7 Hz);
4,24 (2H, cuadruplete, J = 7 Hz);
5,51 (2H, singulete);
25 5,72 (1H, singulete);
6,87-7,85 (8H, multiplete).

72(b) 1-[(2'-Carboxibifenil-4-il)metil]-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propilimidazol-5-carboxilato de etilo

30 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 18(b), pero utilizando 0,80 g de 1-[(2'-t-butoxicarbonilbifenil-4-il) metil]-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propilimidazol-5-carboxilato de etilo [preparado tal como se ha descrito en el anterior paso (a)] y una solución 4 N de ácido clorhídrico en dioxano, se obtuvieron 0,67 g del clorhidrato del compuesto del título, en forma de un polvo amorfo.

35 Espectro de resonancia magnética nuclear (sulfóxido de dimetilo hexadeuterado) δ ppm:

0,88 (3H, triplete, J = 7 Hz);
1,14 (3H, triplete, J = 7 Hz);
1,50-1,65 (2H, multiplete);
40 1,60 (6H, singulete);
3,00 (2H, triplete, J = 7 Hz);
4,20 (2H, cuadruplete, J = 7 Hz);
5,63 (2H, singulete);
45 7,13-7,75 (8H, multiplete).

72(c) 1-[(2'-Carbamoilbifenil-4-il) metil]-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propilimidazol-5-carboxilato de etilo

50 Se añadieron, gota a gota, 3 ml de cloruro de oxalilo, mientras se enfriaba, sobre una solución de 4,00 g del clorhidrato de 1-[(2'-carboxibifenil-4-il)-metil]-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propilimidazol-5-carboxilato de etilo [preparado tal como se ha descrito en el anterior paso (b)] en 40 ml de cloruro de metileno, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Al final de este tiempo, se concentró la mezcla de reacción por evaporación a presión reducida. A continuación se añadió el benceno sobre el residuo, y la mezcla se concentró de nuevo por evaporación a presión reducida, para eliminar el cloruro
55 de oxalilo restante. Se suspendió el residuo cristalino en 100 ml de acetato de etilo y se mezcló con 15 ml de amoníaco acuoso concentrado, mientras se enfriaba con hielo, y a continuación se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 10 minutos. La capa de acetato de etilo se separó, se lavó con agua, se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró por evaporación a presión reducida. A continuación
60 se lavó el residuo cristalino con éter diisopropílico, para obtener 2,97 g del compuesto del título, con un punto de fusión de 148-151°C.

Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl₃) δ ppm:

0,96 (3H, triplete, J = 7,5 Hz);
 1,19 (3H, triplete, J = 7 Hz);
 5 1,64 (6H, singulete);
 1,73 (2H, sextuplete, J = 7,5 Hz);
 2,65 (2H, triplete, J = 7,5 Hz);
 4,24 (2H, cuadruplete, J = 7 Hz);
 10 5,36 (1H, singulete ancho);
 5,49 (2H, singulete);
 5,66 (1H, singulete ancho);
 5,76 (1H, singulete);
 15 6,99 (2H, doblete, J = 8 Hz);
 7,32-7,53 (5H, multiplete);
 7,71 (1H, doblete, J = 6 Hz).

72(d) *1-(2'-Cianobifenil-4-il)metil-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propilimidazol-5-carboxilato de etilo*

20 Se añadieron 264 mP de anhídrido trifluoroacético, mientras se enfriaba en un baño conteniendo una mezcla de hielo y cloruro sódico, sobre una solución de 0,70 g de 1-[(2'-carbamoilbifenil-4-il)metil]-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propilimidazol-5-carboxilato de etilo [preparado tal como se ha descrito en el anterior paso (c)] y 0,43 ml de trietilamina en 7 ml de cloruro de metileno, y se agitó la mezcla resultante a la misma temperatura durante 30 minutos. Al final de este tiempo, se diluyó la mezcla de reacción con una solución acuosa de bicarbonato sódico y acetato de etilo, y se separó la capa de acetato de etilo, se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró por evaporación a presión reducida. Se purificó el residuo por columna de cromatografía a través de gel de sílice, utilizando como eluyente una mezcla de acetato de etilo y hexano en una proporción 1:1 en volumen, para obtener 0,60 g del compuesto del título, en forma de cristales.

El punto de fusión y el espectro de resonancia magnética nuclear de este compuesto fueron idénticos a los del compuesto obtenido tal como se ha descrito en el Ejemplo 70(a).

35 72(e) *4-(1-Hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-{4-[2-(tetrazol-5-il) fenil]fenil}metil-imidazol-5-carboxilato de etilo*

40 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 70(b), pero utilizando 1-(2'-cianobifenil-4-il)metil-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propilimidazol-5-carboxilato de etilo [preparado tal como se ha descrito en el anterior paso (d)] se obtuvo el compuesto del título con un rendimiento del 90%.

El espectro de resonancia magnética nuclear de este compuesto fue idéntico al del compuesto obtenido tal como se ha descrito en el Ejemplo 18(b).

45 Ejemplo 78

4-(1-Hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-{4-[2-(tetrazol-5-il)-fenil]fenil}metil-imidazol-5-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo (Compuesto N° 2-17)

50 78(a) *4-(1-Hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-{4-[2-(tritol-tetrazol-5-il) fenil]fenil} metil-imidazol-5-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il) metilo*

Se añadió una solución de 2,65 g de hidróxido de litio monohidrato en 158 ml de agua, mientras se enfriaba con hielo, sobre una solución de 30 g de 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-{4-[2-(tritol-tetrazol-5-il)fenil]fenil}metil-imidazol-5-carboxilato de etilo [preparada tal como se ha descrito en el Ejemplo 18(a)] en 344 ml de dioxano, y se agitó la mezcla resultante a 5-10°C durante 20 horas. Al final de este tiempo, se añadieron a la mezcla pequeños trozos de hielo seco, concentrándose a continuación por evaporación a presión reducida hasta un volumen de aproximadamente 100 ml. Se añadió al concentrado acetato de etilo y cloruro sódico, y se agitó la mezcla. Se separó la capa de acetato de etilo, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró por evaporación a presión reducida, para obtener el 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-{4-[2-(tritol-tetrazol-5-il) fenil]fenil}metil-imidazol-5-carboxilato de litio como un cristal. Se añadieron 6,08 g de carbonato potásico, mientras se enfriaba con hielo, a una solución de todo este carboxilato de

litio en 160 ml de N,N-dimetilacetamida, y a continuación se añadió a la mezcla, gota a gota y mientras se enfriaba con hielo, una solución de 11,2 g de 4-clorometil-5-metil-2-oxo-1,3-dioxoleno (con una pureza del 74 %) en 26 ml de N,N-dimetilacetamida. La mezcla resultante se agitó a 50°C durante 3 horas. Al final de este tiempo, se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y se separó la capa
 5 de acetato de etilo, se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró por evaporación a presión reducida. El residuo se cristalizó a partir de éter isopropílico, para obtener 29,3 g del compuesto del título, en forma de cristales, con un punto de fusión de 98-100°C (con descomposición).

El espectro de resonancia magnética nuclear de este compuesto fue idéntico al del compuesto obtenido tal como se ha descrito en el Ejemplo 61(a).
 10

78(b) *4-(1-Hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-{4-[2-(tetrazol-5-il) fenil]fenil}metil-imidazol-5-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo*

Se añadieron 75 ml de agua sobre una suspensión de 29,3 g de 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-{4-[2-(tritol-tetrazol-5-il) fenil]fenil}metil-imidazol-5-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo [preparado tal como se ha descrito en el anterior paso (a)] en 225 ml de ácido acético, y se agitó la mezcla resultante a 60°C durante 1,5 horas. Al final de este tiempo, se añadieron sobre la mezcla 75 ml de agua, la cual se enfrió a continuación. Se eliminó por filtración el alcohol tritílico precipitado, y se concentró el filtrado por evaporación a presión reducida. Se añadió tolueno al residuo, y se concentró de nuevo la
 20 mezcla por evaporación a presión reducida, para eliminar el agua restante y el ácido acético. El residuo se cristalizó en acetato de etilo, para obtener 16,6 g del compuesto del título, en forma de cristales, con un punto de fusión de 177-180°C (con descomposición).

El espectro de resonancia magnética nuclear de este compuesto fue idéntico al del compuesto obtenido tal como se ha descrito en el Ejemplo 61(b).
 25

Ejemplo 79

30 *4-(1-Hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-{4-[2-(tetrazol-5-il)]-fenil] fenil}metil-imidazol-5-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo (Compuesto N° 2-17)*

79(a) *4-(1-Hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-{4-[2-(tritol-tetrazol-5-il)fenil]fenil}-metil-imidazol-5-carboxilato de etilo*

35 Se agitó una solución de 1,00 g de 1-(2'-cianobifenil-4-il) metil-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propil-imidazol-5-carboxilato de etilo [preparada tal como se ha descrito en el Ejemplo 71(b)] y 1,00 g de azida de tributilestano en 7,5 ml de tolueno, a 100°C durante 5 días. A continuación se añadieron a la mezcla 2,5 g de bicarbonato sódico y 20 ml de agua, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. Al final de este tiempo, se diluyó la mezcla con acetato de etilo y se acidificó con ácido clorhídrico 3 N hasta un valor de pH de 3. Se separó la capa de acetato de etilo, se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró por evaporación a presión reducida, para obtener el
 40 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-{4-[2-(tetrazol-5-il)fenil]fenil}metil-imidazol-5-carboxilato de etilo, en forma de jarabe. Se añadió, a la solución del jarabe, 0,80 g de cloruro de tritilo en 15 ml de piridina, y la mezcla se agitó a 60°C durante 4 horas. Al final de este tiempo, se concentró la mezcla de reacción por evaporación a presión reducida, y se purificó el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice, utilizando como eluyente una mezcla de acetato de etilo y hexano en una proporción 1:1 en volumen; a continuación se cristalizó en éter disopropílico, para obtener 1,15 g del compuesto del título, en forma de cristales.
 45

El espectro de resonancia magnética nuclear de este compuesto fue idéntico al del compuesto obtenido tal como se ha descrito en el Ejemplo 18(a).
 50

79(b) *4-(1-Hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-{4-[2-(tetrazol-5-il) fenil]fenil}metil-imidazol-5-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo*
 55

60 Siguiendo procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 78(a) y 78(b), pero utilizando el 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-{4-[2-(tritol-tetrazol-5-il)-fenil]fenil}metil-imidazol-5-carboxilato de etilo [preparado tal como se ha descrito en el anterior paso (a)], se obtuvo el compuesto del título con un 71 % de rendimiento.

El espectro de resonancia magnética nuclear de este compuesto fue idéntico al del compuesto obtenido

tal como se ha descrito en el Ejemplo 61(b).

Ejemplo 80

5 *2-Etil-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-{4-[2-(tetrazol-5-il) fenil]fenil}metil-imidazol-5-carboxilato de pivaloiloximetilo (Compuesto N° 2-69)*

80(a) *2-Etil-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-1-{4-[2-(trilitetrazol-5-il) fenil]-fenil}metil-imidazol-5-carboxilato de pivaloiloximetilo*

10

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 78(a), pero utilizando 2,25 g de 2-etil-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-{4-[2-(trilitetrazol-5-il)-fenil]fenil}metil-imidazol-5-carboxilato de etilo [preparado tal como se ha descrito en el Ejemplo 68(a)] y utilizando 203 mg de hidróxido de litio monohidrato para la hidrólisis de 0,90 g de cloruro de pivaloiloximetilo para la esterificación, se obtuvieron 2,53 g del compuesto del título, como un cristal (purificado por columna de cromatografía a través de gel de sílice, utilizando como eluyente una mezcla de acetato de etilo y hexano en una proporción 1:1 en volumen).

15

Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl₃) δ ppm:

20

1,14 (9H, singulete);
1,19 (3H, triplete, J = 7,5 Hz);
1,64 (6H, singulete);
2,50 (2H, cuadruplete, J = 7,5 Hz);

25

5,34 (2H, singulete);
5,43 (1H, singulete);
5,72 (2H, singulete);
6,73 (2H, doblete, J = 8 Hz);
6,92-7,49 (20H, multiplete);

30

7,90 (1H, doblete, J = 8,5 Hz).

80(b) *2-Etil-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-1-{4-[2-(tetrazol-5-il) fenil]fenil}-metil-imidazol-5-carboxilato de pivaloiloximetilo*

35

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 78(b), pero utilizando 2,53 g de 2-etil-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-{4-[2-(trilitetrazol-5-il) fenil]fenil}metil-imidazol-5-carboxilato de pivaloiloximetilo [preparado tal como se ha descrito en el anterior paso (a)] y 28 ml de ácido acético acuoso al 75 % v/v, se obtuvieron 1,70 g del compuesto del título en forma de cristal.

40

Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl₃) δ ppm:

1,09 (9H, singulete);
1,24 (3H, triplete, J = 7,5 Hz);
1,59 (6H, singulete);
2,64 (2H, cuadruplete, J = 7,5 Hz);
5,41 (2H, singulete);
5,79 (2H, singulete);
6,86 (2H, doblete, J = 8,5 Hz);
7,11 (2H, doblete, J = 8,5 Hz);
7,42-7,62 (4H, multiplete).

45

50

Ejemplo 81

55 *2-Etil-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-{4-[2-(tetrazol-5-il) fenil]fenil}metil-imidazol-5-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo (Compuesto N° 2-73)*

81(a) *2-etil-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-{4-[2-(trilitetrazol-5-il) fenil]fenil} metil-imidazol-5-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo*

60

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 78(a), pero utilizando 2,25 g de 2-etil-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-{4-[2-(trilitetrazol-5-il)-fenil]fenil}metil-imidazol-5-carboxilato de etilo [preparado

tal como se ha descrito en el Ejemplo 68(a)] y utilizando 203 mg de hidróxido de litio monohidrato para la hidrólisis y 0,95 g de 4-clorometil-5-metil-2-oxo-1,3-dioxoleno (con una pureza del 74 %) para la esterificación, se obtuvieron 1,23 g del compuesto del título, en forma de cristales, con un punto de fusión de 145°C.

5

Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl₃) δ ppm:

1,21 (3H, triplete, J = 7,5 Hz);
 1,63 (6H, singulete);
 1,98 (3H, singulete);
 2,55 (2H, cuadruplete, J = 7,5 Hz);
 4,73 (2H, singulete);
 5,30 (2H, singulete);
 5,59 (1H, singulete);
 6,69 (2H, doblete, J = 8 Hz);
 6,90-7,53 (20H, multiplete);
 7,87 (1H, doblete, J = 8 Hz).

10

15

20

81(b) *2-Etil-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-{4-[2-(tetrazol-5-il)fenil]fenil}metil-imidazol-5-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo*

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 78(b), pero utilizando 1,90 g de 2-etil-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-1-{4-[2-(trilitetrazol-5-il)fenil]fenil}-metil-imidazol-5-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo [preparado tal como se ha descrito en el anterior paso (a)] y 20 ml de ácido acético acuoso al 75 % v/v, se obtuvieron 1,23 g del compuesto del título como un polvo cristalino.

25

Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl₃ y sulfóxido de dimetilo hexadeuterado) δ ppm:

1,24 (3H, triplete, J = 7,5 Hz);
 1,54 (6H, singulete);
 2,10 (3H, singulete);
 2,69 (2H, quintuplete, J = 7,5 Hz);
 4,99 (2H, singulete);
 5,44 (2H, singulete);
 6,86 (2H, doblete, J = 8,5 Hz);
 7,08 (2H, doblete, J = 8,5 Hz);
 7,50-7,65 (4H, multiplete).

30

35

40

Preparación 1

2-Butilimidazol-4,5-dicarbonitrilo

Se agitó una suspensión de 51,4 g de diaminomaleonitrilo y 85,6 g de ortoalerato de trimetilo en 300 ml de acetonitrilo, en un baño de aceite mantenido a 85°C durante 6 horas. Al final de este tiempo, se concentró la mezcla de reacción por evaporación a presión reducida, y el concentrado se purificó por cromatografía de columna corta a través de gel de sílice, utilizando como eluyente una mezcla de acetato de etilo y hexano en una proporción 1:1 en volumen, para obtener 99 g de 1-amino-2-N-(1-metoxipentiliden)aminosuccinitrilo. Se disolvió la totalidad de este compuesto en 300 ml de xileno, y se agitó la solución resultante en un baño de aceite mantenido a 150°C durante 8 horas, después de lo cual se concentró la mezcla de reacción hasta la mitad de su volumen original y se dejó en reposo a temperatura ambiente. Se recogieron los cristales precipitados por filtración y se lavaron con una pequeña cantidad de xileno, para obtener 55,2 g del compuesto del título, con un punto de fusión de 109-111°C.

55

Preparación 2

Ácido 2-butilimidazol-4,5-dicarboxílico

Se calentó a reflujo una solución de 100 g de 2-butilimidazol-4,5-dicarbonitrilo (preparada tal como se ha descrito en la Preparación 1) en 1 litro de ácido clorhídrico acuoso 6 N, durante 7 horas, y a continuación se dejó en reposo durante toda la noche a temperatura ambiente. Al final de este tiempo, se

60

separaron por filtración los cristales que precipitaron y se lavaron con agua y con una pequeña cantidad de acetona, para obtener 84 g del compuesto del título, con un punto de fusión de 261-263°C.

Preparación 3

5 *2-Butilimidazol-4,5-dicarboxilato de dietilo*

Se burbujeó ácido clorhídrico seco a través de una suspensión de 40 g de ácido 2-butilimidazol-4,5-dicarboxílico (preparado tal como se ha descrito en la Preparación 2) en 600 ml de etanol a temperatura ambiente, mientras se agitaba, durante 2 horas para obtener una solución. Se dejó esta solución en reposo a temperatura ambiente durante 18 horas, después de lo cual se concentró la mezcla de reacción por evaporación a presión reducida. A continuación se mezcló el concentrado con acetato de etilo y con una solución acuosa de bicarbonato sódico y se neutralizó por adición de bicarbonato sódico en polvo. Se separó la capa de acetato de etilo y se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida. Se trituró el residuo cristalino resultante con una mezcla de éter diisopropílico y hexano, y se recogió por filtración para obtener 43 g del compuesto del título, con un punto de fusión de 82-84°C.

Preparación 4

20 *2-Butilimidazol-4,5-dicarboxilato de dimetilo*

Se repitió un procedimiento similar al descrito en la Preparación 3, utilizando 40 g de ácido 2-butilimidazol-4,5-dicarboxílico, excepto que se utilizó metanol en lugar de etanol, para obtener 41,6 g del compuesto del título en forma de cristales, con un punto de fusión de 88°C.

Preparación 5

4-acetil-2-butil-5-cianoimidazol

30 5(i) *2-Butil-1-tritilimidazol-4,5-dicarbonitrilo*

Se añadieron 1,25 g de hidruro sódico (como una dispersión al 55% peso/peso en aceite mineral), mientras se enfriaba, sobre una solución de 5 g de 2-butilimidazol-4,5-dicarbonitrilo (preparado tal como se ha descrito en la Preparación 1) en 50 ml de *N,N*-dimetilformamida, y se agitó la mezcla resultante durante 15 minutos. A continuación se añadieron 10 g de cloruro de tritilo, y se agitó la mezcla de reacción a 50°C durante 6 horas. Al final de este tiempo, se mezcló con acetato de etilo y agua, y se extrajo el producto con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía de columna a través de gel de sílice, utilizando como eluyente una mezcla de acetato de etilo y hexano en una proporción 1:5 en volumen, para obtener 9,83 g del compuesto del título en forma de jarabe, el cual solidificó al dejarlo en reposo. El sólido fundió a 144-147°C (con descomposición de decoloración a 94-98°C).

45 Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl_3), δ ppm:

0,60 (3H, triplete, $J = 7$ Hz);
 0,5-1,4 (4H, multiplete);
 2,03 (2H, triplete, $J = 7$ Hz);
 50 7,0-7,6 (15H, multiplete).

5(ii) *4-Acetil-2-butil-5-ciano-1-tritilimidazol*

Se añadió lentamente, gota a gota y a temperatura ambiente, 11,1 ml de una solución 2 M de yoduro de metilmagnesio en éter dietílico, sobre una solución de 4,5 g de 2-butil-1-tritilimidazol-4,5-dicarbonitrilo [preparado tal como se ha descrito en el anterior paso (i)] en 45 ml de tetrahidrofurano, y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 3 horas. Al final de este tiempo, se añadió gota a gota una solución acuosa saturada de cloruro amónico, mientras se enfriaba la mezcla. Se separó la capa de tetrahidrofurano, se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se concentró por evaporación a presión reducida para obtener un concentrado. La capa acuosa se extrajo de nuevo con una pequeña cantidad de acetato de etilo. Se lavó el extracto con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó y se concentró por evaporación a presión reducida. Se combinó el extracto resultante con

ES 2 157 895 T3

el anterior concentrado, y se purificó el producto crudo resultante por cromatografía de columna a través de gel de sílice, utilizando como eluyente una mezcla de hexano y acetato de etilo en una proporción 3:1 en volumen, y se cristalizó el producto de una mezcla de acetato de etilo y hexano, para obtener 1,46 g del compuesto del título, con un punto de fusión de 159-160°C (con descomposición).

5 Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl_3), δ ppm:

0,60 (3H, triplete, $J = 7$ Hz);
0,5-1,5 (4H, multiplete);
10 2,08 (2H, triplete, $J = 7$ Hz);
2,58 (3H, singulete);
7,1-7,6 (15H, multiplete).

15 5(iii) *4-Acetil-2-butil-5-cianoimidazol*

Se agitó una suspensión de 1,78 g de 4-acetil-2-butil-5-ciano-1-tritilimidazol [preparada tal como se ha descrito en el anterior paso (ii)] en ácido acético acuoso del 80 % v/v, a 60°C durante 1 hora. Se concentró a sequedad la solución así obtenida por evaporación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía de columna a través de gel de sílice, utilizando como eluyente una mezcla de hexano y acetato de etilo en una proporción 3:1 en volumen, para obtener 0,66 g del compuesto del título como un sólido incoloro, con un punto de fusión de 77-78°C.

20 Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl_3), δ ppm:

25 0,93 (3H, triplete, $J = 7$ Hz);
1,0-2,1 (4H, multiplete);
2,72 (3H, singulete);
2,89 (2H, triplete, $J = 7$ Hz).

30 Preparación 6

4-Benzoil-2-butil-5-cianoimidazol

35 6(i) *4-Benzoil-2-butil-5-ciano-1-tritilimidazol*

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en la Preparación 5(ii), se obtuvieron 10,3 g del compuesto del título como un sólido amorfo por reacción de una solución de 10 g de 2-butil-1-tritilimidazol-4,5-dinitrilo [preparada tal como se ha descrito en la Preparación 5(i)] en 100 ml de tetrahidrofurano con 25 ml de una solución de yoduro de fenil-magnesio 2 M en éter dietílico.

40 Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl_3), δ ppm:

45 0,67 (3H, triplete, $J = 7$ Hz);
0,5-1,5 (4H, multiplete);
2,11 (2H, triplete, $J = 7$ Hz);
7,1-8,0 (20H, multiplete).

50 6(ii) *4-Benzoil-2-butil-5-cianoimidazol*

Se agitó una suspensión de 10,3 g de 4-benzoil-2-butil-5-ciano-1-tritilimidazol [preparada tal como se ha descrito en el anterior paso (i)] en ácido acético acuoso al 80 % v/v a 60°C durante 5 horas. Al final de este tiempo, se concentró por evaporación a presión reducida la solución así obtenida, y el concentrado se purificó por cromatografía de columna a través de gel de sílice, utilizando como eluyente una mezcla de hexano y acetato de etilo en una proporción 2:1 en volumen. El producto aceitoso resultante se disolvió en tetracloruro de carbono y se dejó la solución en reposo a temperatura ambiente, para precipitar los cristales, que se recogieron por filtración para obtener 4,46 g del compuesto del título, con un punto de fusión de 121-122°C.

60 Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl_3), δ ppm:

ES 2 157 895 T3

0,90 (3H, triplete, $J = 7$ Hz);
1,0-2,3 (4H, multiplete);
2,85 (2H, triplete, $J = 7$ Hz);
7,2-8,0 (5H, multiplete);
11,0-12,1 (1H, señal ancha).

Preparación 7

2-Butil-5-ciano-4-(1-hidroxi-1-metiletil)imidazol

7(i) *2-Butil-5-ciano-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-tritilimidazol*

Se añadió, gota a gota a temperatura ambiente, 1 ml de una solución de yoduro de metilmagnesio 2 M en tetrahidrofurano, mientras se agitaba, sobre una solución de 840 mg de 4-acetil-2-butil-5-ciano-1-tritilimidazol [preparada tal como se ha descrito en la Preparación 5(ii)] en 15 ml de tetrahidrofurano, y se agitó la mezcla resultante a 40°C durante 1 hora. Se enfrió la mezcla, y a continuación se añadió sobre la misma, gota a gota, una solución acuosa saturada de cloruro amónico. Se separó la capa de tetrahidrofurano y se concentró por evaporación a presión reducida. Se purificó el concentrado por columna de cromatografía a través de gel de sílice, utilizando como eluyente una mezcla de hexano y de acetato de etilo en una proporción 2:1 en volumen, para obtener 539 mg del compuesto del título como un sólido incoloro, con un punto de fusión de 151-152°C.

Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl_3), δ ppm:

0,60 (3H, triplete, $J = 7$ Hz);
0,6-1,5 (4H, multiplete);
1,59 (6H, singulete);
2,01 (2H, triplete, $J = 7$ Hz);
3,78 (1H, singulete);
7,0-7,6 (15H, multiplete).

7(ii) *2-Butil-5-ciano-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-imidazol*

Se agitó una mezcla de 1,3 g de 2-butil-5-ciano-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-tritilimidazol [preparada tal como se ha descrito en el anterior paso (i)] y 26 ml de ácido acético acuoso al 75 % v/v, a 50°C durante 3 horas, y a continuación se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida. El residuo resultante se lavó con tetracloruro de carbono y se purificó por cromatografía de columna a través de gel de sílice, utilizando como eluyente una mezcla de cloruro de metileno y metanol en una proporción 10:1 en volumen, y se cristalizó el producto en tetracloruro de carbono, para obtener 0,6 g del compuesto del título en forma de cristales incoloros, con un punto de fusión de 171-172°C.

Espectro de resonancia magnética nuclear ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$), δ ppm:

0,90 (3H, triplete, $J = 7$ Hz);
1,0-2,0 (4H, multiplete);
1,62 (6H, singulete);
2,68 (2H, triplete, $J = 7$ Hz).

Preparación 8

2-Butil-4-(1-hidroxi-1-metiletil)imidazol-5-carboxilato de etilo

Se enfrió una solución de 5,36 g de 2-butilimidazol-4,5-dicarboxilato de dietilo (preparado tal como se ha descrito en la Preparación 3) en 100 ml de tetrahidrofurano a -30°C en una atmósfera de nitrógeno, y sobre la solución enfriada se añadieron, gota a gota, 32 ml de una solución de bromuro de metil-magnesio (2,5 M en tetrahidrofurano) a una temperatura comprendida entre -30 y -20°C. A continuación se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 1,5 horas y a continuación se mezcló con acetato de etilo y con una solución acuosa de cloruro amónico. Se separó la capa de acetato de etilo y se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por columna de cromatografía a través de gel de sílice, utilizando como eluyente una mezcla de metanol y cloruro de metileno en una proporción 1:20 en volumen, para obtener 5,01 g del compuesto del título

en forma de aceite.

Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl₃), δ ppm:

- 5 0,90 (3H, triplete, J = 7 Hz);
 1,32 (3H, triplete, J = 7 Hz);
 1,2-2,0 (4H, multiplete);
 1,64 (6H, singulete);
 10 2,70 (2H, triplete, J = 7 Hz);
 4,33 (2H, cuadruplete, J = 7 Hz);
 5,97 (1H, singulete ancho);
 10,2 (1H, singulete ancho).

15 Preparación 9

4-(1-Hidroxi-1-metiletil)-2-propilimidazol-5-carboxilato de etilo

20 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en la Preparación 8, se obtuvieron 2,34 g del compuesto del título en forma de aceite por reacción de 3,01 g de 2-propilimidazol-4,5-dicarboxilato de dietilo (preparado tal como se ha descrito en la Preparación 12) con 16 ml de una solución de bromuro de metilmagnesio 2,5 M en tetrahidrofurano. El compuesto se cristalizó dejándolo en reposo a temperatura ambiente, para obtener un producto de punto de fusión entre 69-71°C, y a continuación se recrystalizó de éter diisopropílico, para obtener un producto con un punto de fusión de 101-102°C.

25 Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl₃), δ ppm:

- 0,96 (3H, triplete, J = 7 Hz);
 1,35 (3H, triplete, J = 7 Hz);
 30 1,64 (6H, singulete);
 1,81 (2H, sextuplete, J = 7 Hz);
 2,68 (2H, triplete, J = 7 Hz);
 4,35 (2H, cuadruplete, J = 7 Hz);
 35 5,81 (1H, singulete);
 9,9 (1H, singulete ancho).

Preparación 10

40 *2-Propilimidazol-4,5-dicarbonitrilo*

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en la Preparación 1, pero utilizando 16,0 g de diaminomaleonitrilo y 24 g de ortobutirato de trimetilo, se obtuvieron 18,7 g del compuesto del título en forma de cristales, con un punto de fusión de 141-144°C.

45 Preparación 11

Ácido 2-propilimidazol-4,5-dicarboxílico

50 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en la Preparación 2, pero utilizando 18,2 g de 2-propilimidazol-4,5-dicarbonitrilo (preparado tal como se ha descrito en la Preparación 10), se obtuvieron 9,95 g del compuesto del título en forma de cristales, con un punto de fusión de 261-263°C.

Preparación 12

55 *2-Propilimidazol-4,5-dicarboxilato de dietilo*

60 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en la Preparación 3, pero utilizando 10,0 g de ácido 2-propilimidazol-4,5-dicarboxílico (preparado tal como se ha descrito en la Preparación 11), se obtuvieron 9,55 g del compuesto del título en forma de cristales, con un punto de fusión de 81-83°C.

Preparación 13

2-Butil-4-(1-etil-1-hidroxipropil)imidazol-5-carboxilato de etilo

5 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en la Preparación 8, se obtuvieron 2,68 g del compuesto del título, con un punto de fusión de 63-64°C, en forma de cristales, por reacción de 2,68 g de 2-butimidazol-4,5-dicarboxilato de dietilo (preparado tal como se ha descrito en la Preparación 3) con una solución de bromuro de etilmagnesio 3,0 M en éter dietílico.

10 Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl₃), δ ppm:

0,82 (6H, triplete, J = 7 Hz);
 0,93 (3H, triplete, J = 7 Hz);
 1,38 (3H, triplete, J = 7 Hz);
 15 1,31-1,45 (2H, multiplete);
 1,65-1,76 (2H, multiplete);
 1,79-1,89 (2H, multiplete);
 1,97-2,11 (2H, multiplete);
 20 2,76 (2H, triplete, J = 7,5 Hz);
 4,36 (2H, cuadruplete, J = 7 Hz);
 5,70 (1H, singulete ancho).

Preparación 14

25 *2-Propil-1-tritilimidazol-4,5-dicarbonitrilo*

30 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en la Preparación 5(i), pero utilizando 7,8 g de 2-propilimidazol-4,5-dicarbonitrilo (preparado tal como se ha descrito en la Preparación 10), 2,14 g de hidruro sódico (como una dispersión al 55 % peso/peso en aceite mineral) y 17,1 g de cloruro de tritilo, se obtuvieron 14,6 g del compuesto del título en forma de cristales, con un punto de fusión de 107°C (con descomposición y con una coloración amarilla a 102°C).

35 Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl₃), δ ppm:

0,52 (3H, triplete, J = 7 Hz);
 1,07-1,21 (2H, multiplete);
 2,03 (2H, triplete, J = 8 Hz);
 40 7,19-7,48 (15H, multiplete).

Preparación 15

2-Butil-5-ciano-4-propionil-1-tritilimidazol

45 Se añadieron, gota a gota, 14 ml de una solución de bromuro de etilmagnesio 3 M en éter dietílico a 10°C bajo atmósfera de nitrógeno sobre una solución de 8,33 g de 2-butil-1-tritilimidazol-4,5-dicarbonitrilo [preparado tal como se ha descrito en la Preparación 5(i)] en 83 ml de tetrahidrofurano, y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 3 horas. Al final de este tiempo, se añadió sobre la mezcla de reacción una mezcla de una solución acuosa saturada de cloruro amónico y acetato de etilo,
 50 mientras se enfriaba. Se separó la capa de acetato de etilo, se lavó con agua y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. A continuación se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida. El producto cristalino así obtenido se lavó con éter diisopropílico, para obtener 4,56 g del compuesto del título, con un punto de fusión de 140-143°C (reblandecimiento a 83°C).

55 Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl₃), δ ppm:

60

- 0,61 (3H, triplete, J = 7 Hz);
 0,84-1,14 (4H, multiplete);
 1,18 (3H, triplete, J = 8 Hz);
 2,08 (2H, triplete, J = 7 Hz);
 5 3,03 (2H, cuadruplete, J = 7 Hz);
 7,22-7,42 (15H, multiplete).

Preparación 16

10 *5-Ciano-4-propionil-2-propil-1-tritilimidazol*

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en la Preparación 15, pero utilizando 8,05 g de 2-propil-1-tritil-imidazol-4,5-dicarbonitrilo (preparado tal como se ha descrito en la Preparación 14) y 14 ml de una solución 3 M de bromuro de etil-magnesio en éter dietílico, se obtuvieron 7,03 g del compuesto del título en forma de cristales, con un punto de fusión de 96°C (reblandecimiento a 87°C).

Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl₃), δ ppm:

- 20 0,52 (3H, triplete, J = 7 Hz);
 1,05-1,3 (2H, multiplete);
 1,18 (3H, triplete, J = 7 Hz);
 2,05 (2H, triplete, J = 7 Hz);
 3,03 (2H, cuadruplete, J = 7 Hz);
 25 7,20-7,40 (15H, multiplete).

Preparación 17

2-Butil-5-ciano-4-(1-hidroxi-1-metilpropil)-1-tritilimidazol

30 Se añadieron, gota a gota, 5 ml de una solución de bromuro de metilmagnesio 1 M, a 10°C bajo atmósfera de nitrógeno, sobre una solución de 2 g de 2-butil-5-ciano-4-propionil-1-tritilimidazol (preparada tal como se ha descrito en la Preparación 15) en 36 ml de tetrahidrofurano, y la mezcla resultante se agitó a 20°C durante 1 hora y a continuación a 30°C durante 1 hora adicional. Al final de este tiempo,
 35 se añadió sobre la mezcla de reacción una mezcla de una solución acuosa saturada de cloruro amónico y acetato de etilo, agitándose fuertemente a continuación. Se separó la capa de acetato de etilo y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. Después de eliminar el agente de secado por filtración, se destiló el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por columna de cromatografía a través de gel de sílice, utilizando como eluyente una mezcla de acetato de etilo y hexano en una proporción 1:2, para
 40 obtener 1,29 g del compuesto del título en forma de cristales, con un punto de fusión de 90-93°C.

Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl₃), δ ppm:

- 45 0,60 (3H, triplete, J = 7 Hz);
 0,80 (3H, triplete, J = 7 Hz);
 0,80-1,00 (2H, multiplete);
 1,00-1,13 (2H, multiplete);
 1,58 (3H, singulete);
 50 1,75-2,05 (4H, multiplete);
 3,90 (1H, singulete ancho);
 7,23-7,43 (15H, multiplete).

Preparación 18

55 *5-Ciano-4-(1-hidroxi-1-metilpropil)-2-propil-1-tritilimidazol*

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en la Preparación 17, pero utilizando 5,00 g de 5-ciano-4-propionil-2-propil-1-tritilimidazol (preparado tal como se ha descrito en la Preparación 16) y 12,5 ml de una solución 1 M de bromuro de metilmagnesio en tetrahidrofurano, se obtuvieron 3,32 g del compuesto del título como un polvo cristalino, con un punto de fusión de aproximadamente 120°C (reblandecimiento a 110°C).

ES 2 157 895 T3

Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl_3), δ ppm:

5 0,50 (3H, triplete, $J = 7$ Hz);
0,80 (3H, triplete, $J = 7$ Hz);
1,07-1,12 (2H, multiplete);
1,58 (3H, singulete);
1,74-2,00 (4H, multiplete);
10 3,90 (1H, singulete ancho);
7,24-7,37 (15H, multiplete).

Preparación 19

15 *2-Butil-5-ciano-4-(1-hidroxi-1-metilpropil)imidazol*

Se agitó una mezcla de 1,21 g de 2-butil-5-ciano-4-(1-hidroxi-1-metilpropil)-1-tritilimidazol (preparada tal como se ha descrito en la Preparación 17) y 20 ml de ácido acético acuoso al 75 % v/v, a 50°C durante 1 hora, después de lo cual se enfrió la mezcla, y los cristales depositados del alcohol tritílico se separaron por filtración. Se concentró el filtrado por evaporación a presión reducida, y se eliminó por destilación el agua y el ácido acético como un azeótropo de tolueno a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice, utilizando como eluyente una mezcla de cloruro de metileno y metanol en una proporción 9:1 en volumen, para obtener 0,47 g del compuesto del título como un polvo cristalino, con un punto de fusión de 139-142°C.

25 Espectro de resonancia magnética nuclear (sulfóxido de dimetilo hexadeuterado), δ ppm:

0,74 (3H, triplete, $J = 7$ Hz);
0,87 (3H, triplete, $J = 7$ Hz);
30 1,21-1,34 (2H, multiplete);
1,49 (3H, singulete);
1,53-1,64 (2H, multiplete);
1,72 (2H, cuadruplete, $J = 7,5$ Hz);
35 2,56 (2H, triplete, $J = 7$ Hz);
5,45 (1H, singulete).

Preparación 20

40 *5-Ciano-4-(1-hidroxi-1-metilpropil)-2-propilimidazol*

Seguendo un procedimiento similar al descrito en la Preparación 19, pero utilizando 1,20 g de 5-ciano-4-(1-hidroxi-1-metil-propil)-2-propil-1-tritilimidazol (preparado tal como se ha descrito en la Preparación 18), se obtuvieron 0,48 g del compuesto del título como un polvo cristalino, con un punto de fusión de 157-159°C.

45 Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl_3), δ ppm:

0,89 (3H, triplete, $J = 7,5$ Hz);
50 0,98 (3H, triplete, $J = 7,5$ Hz);
1,57 (3H, singulete);
1,76 (2H, cuadruplete, $J = 7,5$ Hz);
1,83-2,08 (2H, multiplete);
2,00 (1H, singulete);
55 2,67 (2H, triplete, $J = 7,5$ Hz).

Preparación 21

60 *Metil 2-butil-4-(1-hidroxi-1-metiletil)imidazol-5-carboxilato*

Se enfrió una solución de 9,73 g de 2-butimidazol-4,5-dicarboxilato de dimetilo (preparada tal como se ha descrito en la Preparación 4) en 100 ml de tetrahidrofurano a -30°C bajo atmósfera de nitrógeno,

y se añadió sobre esta solución 162 ml de una solución 1 M de bromuro de metilmagnesio en tetrahidrofurano, gota a gota, a una temperatura de entre -30°C y -20°C . Se agitó la mezcla resultante a 0°C durante 2,5 horas, y a continuación se añadieron sobre la misma acetato de etilo y una solución acuosa de cloruro amónico. Se separó la capa de acetato de etilo y se secó sobre sulfato magnésico anhidro, después de lo cual se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía de columna a través de gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla de metanol y cloruro de metileno en una proporción 1:20 en volumen, para obtener 7,15 g del compuesto del título en forma de aceite. El compuesto se cristalizó dejándolo en reposo a temperatura ambiente, para obtener un producto con un punto de fusión de $60-65^{\circ}\text{C}$.

Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl_3), δ ppm:

0,88 (3H, triplete, $J = 7$ Hz);
 1,0-2,0 (4H, multiplete);
 1,64 (6H, singulete);
 2,69 (2H, triplete, $J = 7,5$ Hz);
 3,84 (3H, singulete);
 7,35 (2H, singulete ancho).

Preparación 22

4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propilimidazol-5-carboxilato de pivaloiloximetilo

22(i) *Ácido 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propilimidazol-5-carboxílico*

Se añadió una solución de 0,28 g de hidróxido de litio monohidrato en 5 ml de agua sobre una solución de 0,48 g de 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propilimidazol-5-carboxilato de etilo (preparada tal como se ha descrito en la Preparación 9) en 5 ml de metanol, y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 18 horas. Al final de este tiempo se ajustó el pH de la mezcla de reacción a un valor de 2,3 por adición de 6,67 ml de ácido clorhídrico acuoso 1 N, y se concentró la mezcla por evaporación a presión reducida hasta un volumen de aproximadamente 2 ml. Se recogieron los cristales que precipitaron por filtración para obtener 0,20 g del compuesto del título, con un punto de fusión de 232°C (con descomposición).

Espectro de resonancia magnética nuclear (sulfóxido de dimetilo hexadeuterado), δ ppm:

0,87 (3H, triplete, $J = 7,5$ Hz);
 1,48 (6H, singulete);
 1,65 (2H, sextuplete, $J = 7,5$ Hz);
 2,62 (2H, triplete, $J = 7,5$ Hz).

22(ii) *4-(1-Hidroxi-1-metiletil)-2-propilimidazol-5-carboxilato de pivaloiloximetilo*

Se añadieron 1,76 ml de N,N-diisopropiletilamina sobre una suspensión de 1,14 g de ácido 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propilimidazol-5-carboxílico [preparado tal como se ha descrito en el anterior paso (i)] en 12 ml de N,N-dimetilacetamida, y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 10 minutos; a continuación se añadieron 1,36 ml de cloruro de pivaloiloximetilo. Se agitó la mezcla de reacción a 60°C durante 4 horas, después de lo cual se mezcló con acetato de etilo y agua. Se separó la capa de acetato de etilo y se concentró por evaporación a presión reducida. Se trituraron los cristales que precipitaron con éter diisopropílico y se recogieron por filtración para obtener 1,53 g del compuesto del título, con un punto de fusión de 177°C .

Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl_3), δ ppm:

0,99 (3H, triplete, $J = 7,5$ Hz);
 1,22 (9H, singulete);
 1,62 (6H, singulete);
 1,76 (2H, sextuplete, $J = 7,5$ Hz);
 2,70 (2H, triplete, $J = 7,5$ Hz);
 5,15 (1H, singulete ancho);
 5,95 (2H, singulete).

Preparación 23

4-(1-Hidroxietil)-2-propilimidazol-5-carboxilato de etilo

5

23(i) *4-Acetil-2-propilimidazol-5-carbonitrilo*

Se añadieron, gota a gota, 194 ml de una solución 1 M de bromuro de metilmagnesio en tetrahidrofurano a una temperatura comprendida entre 10°C y 15°C y bajo atmósfera de nitrógeno, sobre una solución de 10 g de 2-propilimidazol-4,5-dicarbonitrilo (preparado tal como se ha descrito en la Preparación 10) en 100 ml de tetrahidrofurano, y se agitó la mezcla resultante a una temperatura comprendida entre 10°C y 15°C durante 30 minutos. A continuación se enfrió la mezcla de reacción, y se añadieron a la misma 200 ml de acetato de etilo y 100 ml de una solución acuosa saturada de cloruro amónico. A continuación se acidificó la mezcla por adición de una solución acuosa de bisulfato potásico. Se separó la capa orgánica y se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida. El residuo se sometió a una cromatografía de columna a través de gel de sílice, utilizando como eluyente una mezcla de acetato de etilo y hexano en una proporción 1:1 en volumen, para obtener 9,18 g del compuesto del título en forma de cristales, con un punto de fusión de 93-95°C.

20 Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl₃), δ ppm:

0,99 (3H, triplete, J = 7,5 Hz);

1,83 (2H, sextuplete, 7,5 Hz);

2,71 (3H, singulete);

25 2,82 (2H, triplete, J = 8 Hz).

23(ii) *4-Acetil-2-propilimidazol-5-carboxilato de etilo*

Se calentó, a reflujo, una mezcla de 4,0 g de 4-acetil-2-propilimidazol-5-carbonitrilo [preparada tal como se ha descrito en el anterior paso (i)] y 60 ml de ácido clorhídrico acuoso 6 N, mientras se agitaba, durante 8 horas. A continuación se concentró la mezcla de reacción por evaporación a presión reducida, y se disolvió el concentrado en etanol, después de lo cual se concentró de nuevo de la misma manera. El residuo se disolvió en etanol y el disolvente se separó de nuevo por destilación. Después de llevar a cabo esta secuencia de disolución y concentración durante un total de cinco veces, se disolvió el residuo en 60 ml de etanol. Se burbujeó a través de la solución resultante una corriente de ácido clorhídrico a temperatura ambiente durante 20 minutos, y a continuación se dejó la solución resultante en reposo a temperatura ambiente durante 16 horas. A continuación se concentró por evaporación a presión reducida. El concentrado se disolvió en una mezcla de acetato de etilo y una solución acuosa de bicarbonato sódico, y la solución se neutralizó añadiendo bicarbonato sódico. Se separó la capa de acetato de etilo y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. Se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía de columna a través de gel de sílice, utilizando como eluyente una mezcla de acetato de etilo y hexano en una proporción 1:1 en volumen, para obtener 3,07 g del compuesto del título en forma de cristales, con un punto de fusión de 76-78°C.

45 Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl₃), δ ppm:

0,96 (3H, triplete, J = 7,5 Hz);

1,39 (3H, triplete, J = 7 Hz);

1,82 (2H, sextuplete, J = 7,5 Hz);

50 2,75 (3H, singulete);

2,80 (2H, triplete, J = 7,5 Hz);

4,44 (2H, cuadruplete, J = 7 Hz).

55 23(iii) *4-(1-Hidroxietil)-2-propilimidazol-5-carboxilato de etilo*

Se añadieron 125 mg de borohidruro sódico sobre una solución de 1,50 g de 4-acetil-2-propilimidazol-5-carboxilato de etilo [preparado tal como se ha descrito en el anterior paso (ii)] en 15 ml de etanol, y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadieron 2 ml de acetona, y se agitó la mezcla durante otros 10 minutos. A continuación se concentró la mezcla de reacción por evaporación a presión reducida, y se disolvió el concentrado en metanol. Se concentró de nuevo la solución por evaporación a presión reducida, y se purificó el residuo por columna de cromatografía a través de gel

ES 2 157 895 T3

de sílice, utilizando como eluyente mezcla de cloruro de metileno y metanol en proporciones 1:20 y 1:10 en volumen, para obtener 1,32 g del compuesto del título en forma de cristales, con un punto de fusión de 151-153°C.

5 Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl_3 + sulfóxido de dimetilo hexadeuterado), δ ppm:

0,95 (3H, triplete, $J = 7,5$ Hz);
1,38 (3H, triplete, $J = 7$ Hz);
1.,8 (3H, doblete, $J = 6,5$ Hz);
10 1,74 (2H, sextuplete, $J = 7,5$ Hz);
2,67 (2H, triplete, $J = 8$ Hz);
4,34 (2H, cuadruplete, $J = 7$ Hz);
5,28 (1H, cuadruplete, $J = 6,5$ Hz).

15 Preparación 24

2-butil-4-(1-hidroxietil)imidazol-5-carboxilato de etilo

20 24(i) *4-Acetil-2-butylimidazol-5-carbonitrilo*

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en la Preparación 23(i), pero utilizando 10 g de 2-butylimidazol-4,5-dicarbonitrilo (preparado tal como se ha descrito en la Preparación 1), se obtuvieron 9,15 g del compuesto del título en forma de cristales, con un punto de fusión de 77-78°C.

25 Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl_3), δ ppm:

0,93 (3H, triplete, $J = 7$ Hz);
1,0-2,1 (4H, multiplete);
30 2,72 (3H, singulete);
2,89 (2H, triplete, $J = 7$ Hz).

24(ii) *4-Acetil-2-butylimidazol-5-carboxilato de etilo*

35 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en la Preparación 23(ii), pero utilizando 1,00 g de 4-acetil-2-butylimidazol-5-carbonitrilo [preparado tal como se ha descrito en el anterior paso (i)], se obtuvieron 0,92 g del compuesto del título en forma de un aceite viscoso.

Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl_3), δ ppm:

40 0,88 (3H, triplete, $J = 7$ Hz);
1,1-2,1 (4H, multiplete);
1,33 (3H, triplete, $J = 7$ Hz);
2,74 (3H, singulete);
45 2,82 (2H, triplete, $J = 7,5$ Hz);
4,38 (2H, cuadruplete, $J = 7$ Hz).

24(iii) *2-Butil-4-(1-hidroxietil)imidazol-5-carboxilato de etilo*

50 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en la Preparación 23(iii), pero utilizando 0,64 g de 4-acetil-2-butylimidazol-5-carboxilato de etilo [preparado tal como se ha descrito en el anterior paso (ii)], se obtuvieron 0,55 g del compuesto del título en forma de cristales, con un punto de fusión de 149°C.

55 Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl_3 + sulfóxido de dimetilo hexadeuterado), δ ppm:

60

ES 2 157 895 T3

0,91 (3H, triplete, $J = 7,5$ Hz);
1,37 (3H, triplete, $J = 7$ Hz);
1,3-1,42 (2H, multiplete);
1,50 (3H, doblete, $J = 6,5$ Hz);
5 1,69 (2H, quintuplete, $J = 7,5$ Hz);
2,69 (2H, triplete, $J = 8$ Hz);
4,34 (2H, cuadruplete, $J = 7$ Hz);
5,26 (1H, cuadruplete, $J = 6,5$ Hz).

10 Preparación 25

2-Butil-4-propionilimidazol-5-carbonitrilo

15 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en la preparación 24(i), pero utilizando bromuro de etilmagnesio en lugar de bromuro de metilmagnesio, se obtuvo el compuesto del título, con un punto de fusión de 84-85°C, y con un rendimiento del 51,9%.

Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl_3), δ ppm:

20 0,95 (3H, triplete, $J = 7$ Hz);
1,0-2,2 (4H, multiplete);
1,28 (3H, triplete, $J = 7,0$ Hz);
2,88 (2H, triplete, $J = 7$ Hz);
25 3,15 (2H, cuadruplete, $J = 7$ Hz).

Preparación 26

2-Butil-4-butirilimidazol-5-carbonitrilo

30 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en la Preparación 24(i), pero utilizando bromuro de propilmagnesio en lugar de bromuro de metilmagnesio, se obtuvo el compuesto del título, con un punto de fusión de 91-92°C, en un rendimiento del 57,2%.

35 Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl_3), δ ppm:

1,02 (3H, triplete, $J = 7,5$ Hz);
1,11 (3H, triplete, $J = 7,5$ Hz);
40 1,3-1,6 (2H, multiplete);
1,7-2,0 (4H, multiplete);
2,88 (2H, triplete, $J = 8$ Hz);
3,13 (2H, triplete, $J = 7,5$ Hz).

45 Preparación 27

2-Butil-4-isobutirilimidazol-5-carbonitrilo

50 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en la Preparación 24(i), pero utilizando bromuro de isopropilmagnesio en lugar de bromuro de metilmagnesio, se obtuvo el compuesto del título, con un punto de fusión de 88-89°C, con un rendimiento del 36,2%.

Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl_3), δ ppm:

55 0,94 (3H, triplete, $J = 7$ Hz);
1,0-2,1 (4H, multiplete);
1,30 (6H, doblete, $J = 7$ Hz);
2,91 (2H, triplete, $J = 7$ Hz);
60 3,71 (1H, heptuplete, $J = 7$ Hz).

Preparación 28

4-Butiril-2-propilimidazol-5-carbonitrilo

5 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en la Preparación 24(i), pero utilizando 2-propilimidazol-4,5-dicarbonitrilo (preparado tal como se ha descrito en la Preparación 10) y bromuro de propilmagnesio, se obtuvo el compuesto del título, con un punto de fusión de 94-95°C, con un rendimiento del 49,8%.

10 Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl₃), δ ppm:

1,00 (3H, triplete, J = 7,5 Hz);
 1,04 (3H, triplete, J = 7,5 Hz);
 1,7-1,9 (4H, multiplete);
 15 2,79 (2H, triplete, J = 7,5 Hz);
 3,06 (2H, triplete, J = 7,5 Hz).

Preparación 29

20 *2-Butil-4-(1-hidroxi-1-metiletil)imidazol-5-carbonitrilo*

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en la Preparación 23(i), pero utilizando 4-acetil-2-butylimidazol-5-carbonitrilo [preparado tal como se ha descrito en la Preparación 24(i)] y una solución de bromuro de metilmagnesio en tetrahidrofurano, se obtuvo el compuesto del título, con un punto de
 25 fusión de 171-172°C, con un rendimiento del 66,3%.

Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl₃ + CD₃OD), δ ppm:

0,91 (3H, triplete, J = 7 Hz);
 30 1,0-2,1 (4H, multiplete);
 1,62 (6H, singulete);
 2,69 (2H, triplete, J = 7 Hz).

35 Preparación 30

2-Butil-4-[1-hidroxi-2-metil-1-(1-metiletil)-propil]imidazol-5-carbonitrilo

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en la Preparación 23(i), pero utilizando 2-butil-4-isobutiril-imidazol-5-carbonitrilo (preparado tal como se ha descrito en la preparación 27) y una solución de bromuro de isopropilmagnesio en tetrahidrofurano, se obtuvo el compuesto del título, con un punto de fusión de 63-65°C, con un rendimiento del 87%.

Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl₃), δ ppm:

45 0,7-1,0 (3H, multiplete);
 0,87 (6H, doblete, J = 7 Hz);
 0,91 (6H, doblete, J = 7 Hz);
 1,0-2,1 (4H, multiplete);
 50 2,0-2,9 (2H, multiplete);
 2,71 (2H, triplete, J = 7 Hz).

Preparación 31

55 *4-(1-Hidroxi-1-metiletil)-2-propilimidazol-5-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo*

Se añadieron 1,76 ml de N,N-diisopropiletilamina sobre una suspensión de 1,06 g de ácido 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propilimidazol-5-carboxílico [preparada tal como se ha descrito en la Preparación 22(i)] en 10 ml de N,N-dimetilacetamida, y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 10 minutos, después de lo cual se añadieron 1,12 g de cloruro de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo, y se agitó
 60 la mezcla resultante a 60°C durante 4 horas. Al final de este tiempo, se mezcló la mezcla de reacción con acetato de etilo y agua. Se separó la capa de acetato de etilo y se concentró por evaporación a presión

ES 2 157 895 T3

reducida, y se purificó el concentrado por columna de cromatografía a través de gel de sílice, utilizando como eluyente una mezcla de metanol y cloruro de metileno en una proporción 1:15 en volumen, para obtener 1,14 g del compuesto del título en forma de un aceite viscoso.

5 Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl_3), δ ppm:

0,94 (3H, triplete, $J = 7,5$ Hz);
1,62 (6H, singulete);
10 1,6-1,8 (2H, multiplete);
2,19 (3H, singulete);
2,67 (2H, triplete, $J = 8$ Hz);
5,03 (2H, singulete).

15 Preparación 32

4-(1-Hidroxi-1-metiletil)-2-propilimidazol-5-carboxilato de ftalidilo

20 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en la Preparación 31, pero utilizando 1,06 g de ácido 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propilimidazol-5-carboxílico [preparado tal como se ha descrito en la Preparación 22(i)] y 1,15 g de 3-bromoftalida, se obtuvieron 1,63 g del compuesto del título en forma de un sólido amorfo.

Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl_3), δ ppm:

25 0,92 (3H, triplete, $J = 7,5$ Hz);
1,64 (6H, singulete);
1,6-1,75 (2H, multiplete);
2,63 (2H, triplete, $J = 7,5$ Hz);
30 7,63-7,79 (4H, multiplete);
7,91 (1H, doblete, $J = 8,5$ Hz).

Preparación 33

35 *4-(1-Hidroxi-1-metil-etil)-2-propilimidazol-5-carboxilato de isorpopoxicarboniloximetilo*

40 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en la Preparación 22(ii), pero utilizando 1,06 g de ácido 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propilimidazol-5-carboxílico [preparado tal como se ha descrito en la Preparación 22(i)] y 0,83 g de cloruro de isorpopoxicarboniloximetilo, se obtuvieron 1,22 g del compuesto del título, con un punto de fusión de 144-146°C.

Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl_3), δ ppm:

45 0,98 (3H, triplete, $J = 7,5$ Hz);
1,32 (6H, doblete, $J = 6,5$ Hz);
1,62 (6H, singulete);
1,76 (2H, sextuplete, $J = 7,5$ Hz);
2,69 (2H, triplete, $J = 7,5$ Hz);
50 4,93 (1H, quintuplete, $J = 6,5$ Hz);
5,95 (2H, singulete).

Preparación 34

55 *2-Etilimidazol-4,5-dicarbonitrilo*

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en la Preparación 1, pero utilizando 53,3 g de diaminomaleonitrilo y 91,3 g de ortopropionato de trietilo, se obtuvieron 59,5 g del compuesto del título en forma de cristales, con un punto de fusión de 179-181°C.

60

Preparación 35

Ácido 2-etilimidazol-4,5-dicarboxílico

5 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en la Preparación 2, pero utilizando 45,0 g de 2-etilimidazol-4,5-dicarbonitrilo (preparado tal como se ha descrito en la Preparación 34), se obtuvieron 31,2 g del compuesto del título en forma de cristales, con un punto de fusión de 265-268°C.

Preparación 36

10 *2-Etilimidazol-4,5-dicarboxilato de dietilo*

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en la Preparación 3, pero utilizando 35,0 g de ácido 2-etilimidazol-4,5-dicarboxílico (preparado tal como se ha descrito en la Preparación 35), se obtuvieron 15 38,7 g del compuesto del título en forma de cristales, con un punto de fusión de 83-84°C.

Preparación 37

2-Etil-4-(1-hidroxil-1-metiletil)imidazol-5-carboxilato de etilo

20 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en la Preparación 8, pero utilizando 3,60 g de 2-etilimidazol-4,5-dicarboxilato de dietilo (preparado tal como se ha descrito en la Preparación 36) y 60 ml de una solución 1 M de bromuro de metilmagnesio en tetrahidrofurano, se obtuvieron 2,05 g del compuesto del título en forma de cristales, con un punto de fusión de 181-184°C.

25 Espectro de resonancia magnética nuclear (sulfóxido de dimetilo hexadeuterado) δ ppm:

1,22 (3H, triplete, J = 7 Hz);
 1,33 (3H, triplete, J = 7,5 Hz);
 30 1,50 (6H, singulete);
 2,65 (2H, cuadruplete, J = 7,5 Hz);
 3,30 (1H, singulete ancho);
 4,31 (2H, cuadruplete, J = 7,5 Hz).

35 Preparación 38

N-t-Butil-4'-bromometilbifenil-2-carboxamida

40 38(i) *N-t-Butil-4'-metilbifenil-2-carboxamida*

Se añadieron, gota a gota, 5,7 ml de cloruro de oxalilo, mientras se enfriaba con hielo, sobre una solución de 6,91 g de ácido 4'-metilbifenil-2-carboxílico en 70 ml de cloruro de metileno, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación se concentró la mezcla por evaporación a presión reducida, y se disolvió el residuo en 70 ml de tetrahidrofurano. Se añadió, gota a gota, una 45 solución de 7,5 ml de t-butilamina en 50 ml de tetrahidrofurano, mientras se enfriaba la solución en baño de hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Al final de este tiempo, se diluyó la mezcla de reacción con agua y acetato de etilo. Se separó la capa de acetato de etilo, se lavó con bicarbonato sódico acuoso y a continuación con cloruro sódico acuoso, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró por evaporación a presión reducida, para obtener 7,48 g del compuesto del título, 50 en forma de cristales, con un punto de fusión de 105-106.5°C (después de recristalización de acetato de etilo y hexano).

Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl₃) δ ppm:

55 1,12 (9H, singulete);
 2,41 (3H, singulete);
 5,04 (1H, singulete ancho);
 7,2-7,5 (7H, multiplete);
 60 7,71 (1H, doblete, J = 8 Hz).

38(ii) *N-t-Butil-4'-bromometilbifenil-2-carboxamida*

Se añadieron 4,39 g de N-bromosuccinimida y 50 mg de peróxido de benzoilo sobre una solución de 6,00 g de N-t-butil-4'-metilbifenil-2-carboxamida [preparada tal como se ha descrito en la Preparación 38(i)] en 90 ml de tetracloruro de carbono, y se calentó la mezcla a reflujo durante 4 horas. Al final de este tiempo, se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se lavó con agua, se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró por evaporación a presión reducida. Se purificó el residuo por columna de cromatografía a través de gel de sílice, utilizando como eluyente una mezcla de acetato de etilo y hexano en una proporción 1:4 en volumen, para obtener 7,04 g del compuesto del título en forma de cristales, con un punto de fusión de 124-126°C.

Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl₃) δ ppm:

1,14 (9H, singulete);
 4,55 (2H, singulete);
 4,99 (1H, singulete ancho);
 7,30-7,72 (8H, multiplete).

Preparación 39

4-Isobutiril-2-propilimidazol-5-carbonitrilo

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en la Preparación 23(i), pero utilizando 8,24 g de 2-propil-imidazol-4,5-dicarbonitrilo (preparado tal como se ha descrito en la Preparación 10) y 103 ml de una solución 2 M de yoduro de isopropilmagnesio en éter dietílico, se obtuvieron 45,0 g del compuesto del título en forma de cristales, con un punto de fusión de 90,5-91°C.

Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl₃) δ ppm:

1,01 (3H, triplete, J = 7,5 Hz);
 1,29 (6H, doblete, J = 6,5 Hz);
 1,82 (2H, sextuplete, J = 7,5 Hz);
 2,81 (2H, triplete, J = 7,5 Hz);
 3,66 (1H, heptuplete, J = 6,5 Hz).

Preparación 40

2-Butil-4-pivaloilimidazol-5-carbonitrilo

Se añadió, gota a gota, una solución de 10,4 g de 2-butilimidazol-4,5-dicarbonitrilo (preparada tal como se ha descrito en la Preparación 1) en 150 ml de cloruro de metileno en una atmósfera de nitrógeno a una temperatura comprendida entre 10-15°C sobre 100 ml de una solución 2 M de cloruro de t-butilmagnesio en éter dietílico, y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 1 hora. A continuación se añadieron sobre la mezcla de reacción, gota a gota, 200 ml de acetato de etilo y 100 ml de bisulfato potásico, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Al final de este tiempo, los materiales insolubles se eliminaron por filtración, y se separó la capa orgánica, se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró por evaporación a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice, utilizando como eluyente una mezcla de acetato de etilo y hexano en una proporción 1:3 en volumen, para obtener 7,95 g del compuesto del título en forma de cristales, con un punto de fusión de 135-137°C.

Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl₃) δ ppm:

0,95 (3H, triplete, J = 7,5 Hz);
 1,42 (2H, heptuplete, J = 7,5 Hz);
 1,46 (9H, singulete);
 1,75 (2H, quintuplete, J = 7,5 Hz);
 2,79 (2H, triplete, J = 7,5 Hz).

Preparación 41

2-Propil-4-pivaloilimidazol-5-carbonitrilo

5 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en la Preparación 40, pero utilizando 3,2 g de 2-propilimidazol-4,5-dicarbonitrilo (preparado tal como se ha descrito en la Preparación 10) y 33 ml de una solución 2 M de cloruro de t-butilmagnesio en éter dietílico, se obtuvieron 2,35 g del compuesto del título en forma de cristales, con un punto de fusión de 176-178°C.

10 Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl₃) δ ppm:

0,93 (3H, triplete, J = 7,5 Hz);
 1,36 (9H, singulete);
 1,75 (2H, sextuplete, J = 7,5 Hz);
 15 2,68 (2H, triplete, J = 7,5 Hz).

Preparación 42

Ácido 1-[(2'-t-butoxicarbonilbifenil-4-il) metil]-2-butil-4-hidroximetil-imidazol-5-carboxílico

20 Se añadió una solución de 2,01 g de hidróxido de litio monohidrato en 97 ml de agua sobre una solución de 4,78 g de 1-[(2'-t-butoxicarbonilbifenil-4-il)-metil]-2-butil-4-hidroximetil-imidazol-5-carboxilato de metilo (preparada tal como se ha descrito en la Preparación 46) en 48 ml de dioxano, y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 18 horas. Al final de este tiempo, se liberó la mezcla
 25 de reacción del dioxano por destilación a presión reducida, y se añadieron al residuo acuoso 47,6 ml de ácido clorhídrico acuoso 1 N. Se separaron los cristales que precipitaron por filtración y a continuación se lavaron con agua y con éter dietílico, en este orden, para obtener 4,26 g del compuesto del título, con un punto de fusión de 187°C (con descomposición).

30 Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl₃) δ ppm:

0,85 (3H, triplete, J = 7 Hz);
 1,24 (9H, singulete);
 1,1-1,9 (4H, multiplete);
 35 2,80 (2H, triplete, J = 7 Hz);
 5,05 (2H, singulete);
 5,93 (2H, singulete);
 7.0-7,85 (8H, multiplete).

40 Preparación 43

1-[(2'-t-Butoxicarbonilbifenil-4-il)metil]-2-butil-4-hidroximetil-imidazol-5-carboxilato de pivaloiloximetilo

45 Se añadieron 350 mg de carbonato potásico sobre una solución de 552 mg de ácido 1-[(2'-t-butoxicarbonilbifenil-4-il) metil]-2-butil-4-hidroximetil-imidazol-5-carboxílico (preparado tal como se ha descrito en la Preparación 42) y 220 mg de cloruro de pivaloiloximetilo en 7 ml de N,N-dimetilacetamida, y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 5 horas. Al final de este tiempo, se mezcló la mezcla de reacción con acetato de etilo y agua, y se separó la capa de acetato de etilo y se secó sobre
 50 sulfato magnésico anhidro; a continuación se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida. Se purificó el residuo resultante por cromatografía de columna a través de gel de sílice, utilizando como eluyente acetato de etilo, para obtener 0,62 g del compuesto del título en forma de jarabe.

Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl₃) δ ppm:

55

60

ES 2 157 895 T3

0,91 (3H, triplete, J = 7 Hz);
 1,18 (9H, singulete);
 1,21 (9H, singulete);
 1,1-2,0 (4H, multiplete);
 5 2,72 (2H, triplete, J = 7 Hz);
 3,35 (1H, señal ancha);
 4,85 (2H, doblete, J = 5 Hz);
 5,61 (2H, singulete);
 10 5,90 (2H, singulete);
 6,95-7,9 (8H, multiplete).

Preparación 44

15 *2-Butil-1-[(2'-carboxibifenil-4-il)metil]-4-hidroximetil-imidazol-5-carboxilato de pivaloiloximetilo*

Se dejó en reposo, a temperatura ambiente durante 4 horas, una solución de 0,62 g de 1-[(2'-t-butoxicarbonilbifenil-4-il) metil]-2-butyl-4-hidroximetil-imidazol-5-carboxilato de pivaloiloximetilo (preparado tal como se ha descrito en la Preparación 43) en 10 ml de una solución 4 N de ácido clorhídrico en dioxano, después de lo cual se concentró por evaporación a presión reducida. El residuo en forma de jarabe se agitó en éter dietílico, y a continuación se eliminó el disolvente por decantación y se secó el residuo a vacío, para obtener 0,46 g del clorhidrato del compuesto del título en forma de polvo.

Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl₃) δ ppm:

25 0,85 (3H, triplete, J = 7 Hz);
 1,19 (9H, singulete);
 1,25-1,45 (2H, multiplete);
 1,65-1,80 (2H, multiplete);
 30 2,99 (2H, triplete, J = 7 Hz);
 5,01 (2H, singulete);
 5,70 (2H, singulete);
 5,89 (2H, singulete);
 35 7,05-7,97 (8H, multiplete).

Preparación 45

2-Butil-1-[(2'-carboxibifenil-4-il)metil]-4-(1-hidroxietil) imidazol-5-carboxamida

40 45(a) *4-Acetil-1-[(2'-t-butoxicarbonilbifenil-4-il)-metil]-2-butylimidazol-5-carbonitrilo*

Se añadieron 0,192 g de hidruro sódico (como una dispersión en aceite mineral al 55 % peso/peso) sobre una solución de 0,843 g de 4-acetil-2-butylimidazol-5-carbonitrilo [preparada tal como se ha descrito en la Preparación 24(i)] en 17 ml de N,N-dimetilacetamida, y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 20 minutos. A continuación se añadieron 1,68 g de 4'-(bromometil)bifenil-2-carboxilato de t-butilo, y se agitó la mezcla resultante a 55°C durante 2,5 horas. Al final de este tiempo, se añadió una solución acuosa de cloruro sódico sobre la mezcla, la cual se extrajo a continuación con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y a continuación se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida. El residuo aceitoso resultante se purificó por cromatografía de columna a través de gel de sílice, utilizando como eluyente mezclas de hexano y acetato de etilo en proporciones 4:1 y 2:1 en volumen, para obtener 1,14 g del compuesto del título como un aceite viscoso.

Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl₃) δ ppm:

55

60

0,93 (3H, triplete, J = 7 Hz);
 1,23 (9H, singulete);
 1,3-2,1 (4H, multiplete);
 2,58 (3H, singulete);
 5 2,75 (2H, triplete, J = 7 Hz);
 5,32 (2H, singulete);
 7,0-8,0 (8H, multiplete).

10 45(b) *1-[(2'-t-Butoxicarbonilbifenil-4-il) metil]-2-butil-4-(1-hidroxietyl)imidazol-5-carbonitrilo*

Se añadieron 0,098 g de borohidruro sódico sobre una solución de 1,18 g de 4-acetil-1-[(2'-t-butoxicarbonil-bifenil-4-il) metil]-2-butilimidazol-5-carbonitrilo [preparado tal como se ha descrito en el anterior paso (a)] en 30 ml de etanol, y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora. Se descompuso el exceso de borohidruro sódico por adición de acetona, y a continuación se concentró la mezcla de reacción por evaporación a presión reducida. El residuo se diluyó con una solución acuosa de cloruro sódico y se extrajo con acetato de etilo. Se secó el extracto y se concentró por evaporación a presión reducida. El residuo aceitoso se purificó por cromatografía de columna a través de gel de sílice, utilizando como eluyente una mezcla de acetato de etilo y hexano en una proporción 3:2 en volumen, para obtener 1,18 g del compuesto del título como un aceite viscoso.

Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl₃) δ ppm:

0,92 (3H, triplete, J = 7,5 Hz);
 1,25 (9H, singulete);
 25 1,3-1,5 (2H, multiplete);
 1,60 (3H, doblete, J = 6,5 Hz);
 1,6-1,8 (2H, multiplete);
 2,6-2,8 (2H, multiplete);
 30 5,00 (1H, cuadruplete, J = 6,5 Hz);
 5,22 (2H, singulete);
 7,1-7,9 (8H, multiplete).

35 45(c) *1-[(2'-t-Butoxicarbonilbifenil-4-il) metil]-2-butil-4-(1-hidroxietyl)imidazol-5-carboxamida*

Se añadieron 12 ml de una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico sobre una solución de 0,52 g de 1-[(2'-t-butoxi-carbonilbifenil-4-il)metil]-2-butil-4-(1-hidroxietyl)-imidazol-5-carbonitrilo [preparada tal como se ha descrito en el anterior paso (b)] en 3 ml de etanol, y se calentó la mezcla resultante a reflujo durante 3 horas. Al final de este tiempo, se neutralizó la mezcla de reacción por adición de ácido clorhídrico acuoso diluido y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó el extracto con agua y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. A continuación se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía de columna a través de gel de sílice, utilizando como eluyente una mezcla de acetato de etilo y hexano en una proporción 4:1 en volumen, seguido por acetato de etilo solo, para obtener 0,14 g del compuesto del título como un sólido amorfo.

Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl₃) δ ppm:

0,90 (3H, triplete, J = 7,5 Hz);
 1,23 (9H, singulete);
 50 1,2-1,5 (2H, multiplete);
 1,6-1,8 (2H, multiplete);
 1,66 (3H, doblete, J = 6,5 Hz);
 2,63 (2H, triplete, J = 8 Hz);
 55 5,11 (1H, cuadruplete, J = 6,5 Hz);
 5,59 & 5,74 (cada 1H, AB-cuadruplete, J = 16 Hz);
 7,0-7,9 (8H, multiplete).

60 45(d) *2-Butil-1-[(2'-carboxibifenil-4-il) metil]-4-(1-hidroxietyl)imidazol-5-carboxamida*

Se dejó en reposo toda la noche, a temperatura ambiente, una solución de 0,15 g de 1-[(2'-t-

butoxicarbonil-bifenil-4-il) metil]-2-butil-4-(1-hidroxi)etil)-imidazol-5-carboxamida [preparada tal como se ha descrito en el anterior paso (c)] disuelta en 3 ml de una solución 4 N de ácido clorhídrico en dioxano. A continuación se concentró la solución por evaporación a presión reducida. Se trituró el residuo resultante en hexano y el polvo así obtenido se recogió por filtración, para proporcionar 0,105 g del clorhidrato del compuesto del título como un sólido amorfo, con un punto de fusión de 212-214°C (con descomposición).

Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl₃) δ ppm:

0,94 (3H, triplete, J = 7,5 Hz);
 1,3-1,6 (2H, multiplete);
 1,59 (3H, doblete, J = 6,5 Hz);
 1,6-2,0 (2H, multiplete);
 3,0-3,4 (2H, multiplete);
 5,16 (1H, cuadruplete, J = 6,5 Hz);
 5,41 & 5,58 (cad 1H, AB-cuadruplete, J = 15 Hz);
 7,1-7,9 (8H, multiplete).

Preparación 46

1-[(2'-t-Butoxicarbonilbifenil-4-il) metil]-2-butil-4-hidroxi)etil)-imidazol-5-carboxilato de metilo

46(a) 1-[(2'-t-Butoxicarbonilbifenil-4-il)-metil]-2-butylimidazol-4, 5-dicarboxilato de dimetilo

Se añadió una solución de metóxido sódico preparada a partir de 0,69 g de sodio y 40 ml de metanol sobre una solución de 7,2 g de 2-butylimidazol-4,5-dicarboxilato de dimetilo (preparada tal como se ha descrito en la Preparación 4) en 40 ml de metanol, y se concentró la mezcla resultante por evaporación a presión reducida. Se mezcló el residuo resultante con benceno, y la mezcla se concentró por destilación a presión reducida. Después de repetir esta operación tres veces, se disolvió el sólido así obtenido en 72 ml de N,N-dimetilacetamida. A continuación se añadió gota a gota, sobre la solución resultante, una solución de 10,41 g de 4'-bromometilbifenil-2-carboxilato de t-butilo en 100 ml de N,N-dimetilacetamida. A continuación se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora y a 50-55°C durante 2 horas. Al final de este tiempo, se mezcló con acetato de etilo y agua, y se separó la capa de acetato de etilo, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro; a continuación se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice, utilizando como eluyente una mezcla de acetato de etilo y hexano en una proporción 1:1 en volumen, para obtener 15,1 g del compuesto del título en forma de una goma.

Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl₃) δ ppm:

0,90 (3H, triplete, J = 7 Hz);
 1,26 (9H, triplete);
 1,1-2,0 (4H, multiplete);
 2,70 (2H, triplete, J = 7 Hz);
 3,81 (3H, singulete);
 3,90 (3H, singulete);
 5,47 (2H, singulete);
 6,95-7,85 (8H, multiplete).

46(b) 1-[(2'-t-Butoxicarbonilbifenil-4-il)-metil]-2-butil-4-hidroxi)etil)-imidazol-5-carboxilato de metilo

Se añadieron gota a gota, 42 ml de hidruro de diisobutilaluminio (como una solución 1,5 M en tolueno) a una temperatura comprendida entre -20°C y -15°C, sobre una solución de 16,0 g de 1-[(2'-t-butoxicarbonilbifenil-4-il)metil]-2-butylimidazol-4,5-dicarboxilato de dimetilo [preparada tal como se ha descrito en el anterior paso (a)] en 200 ml de tetrahidrofurano, y se dejó la mezcla resultante en reposo a una temperatura de 0 - 5°C durante 16 horas. Al final de este tiempo, se mezcló la mezcla de reacción con una solución acuosa de cloruro amónico y acetato de etilo y a continuación se agitó durante 1 hora. Después de esto, se eliminaron los precipitados por filtración. A continuación se separó la capa de acetato de etilo, se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida. A continuación se purificó el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice, utilizando como eluyente acetato de etilo, para obtener 12,0 g del compuesto del título en forma

ES 2 157 895 T3

de cristales, con un punto de fusión de 99°C.

Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl_3) δ ppm:

5 0,90 (3H, triplete, $J = 7$ Hz);
1,20 (9H, singulete);
1,1-2,0 (4H, multiplete);
2,69 (2H, triplete, $J = 7$ Hz);
10 3,55 (1H, singulete ancho);
3,78 (3H, singulete);
4,84 (2H, doblete, $J = 5$ Hz);
5,60 (2H, singulete);
15 6,95-7,9 (8H, multiplete).

20

25

30

35

40

45

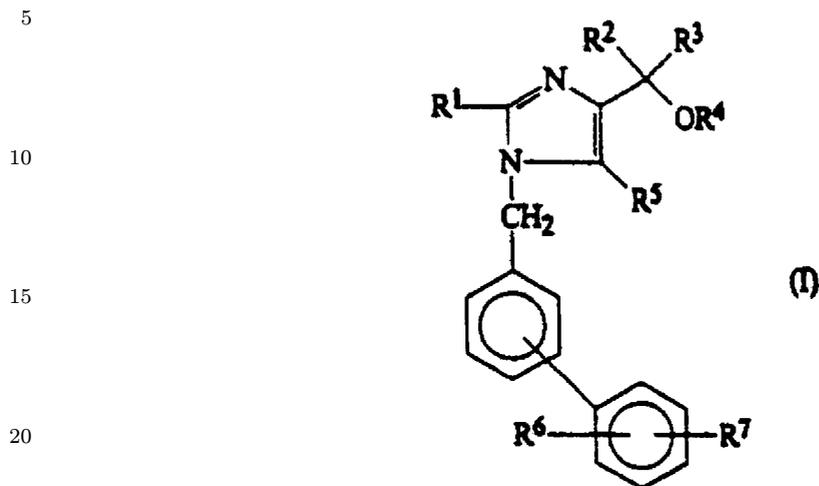
50

55

60

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I):



en el cual:

25 R^1 representa un grupo alquilo que tiene de 2 a 5 átomos de carbono o un grupo alquenoilo que tiene de 3 a 5 átomos de carbono;

30 R^2 y R^3 son iguales o diferentes y cada uno representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono;

R^4 representa:

un átomo de hidrógeno,

35 un grupo metilo o un grupo etilo,

un grupo alcanoilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono,

40 un grupo alquenoilo que tiene de 3 a 5 átomos de carbono,

un grupo benzoilo, o

un grupo alcoxycarbonilo que tiene de 2 a 5 átomos de carbono;

45 R^5 representa un grupo de fórmula $-COOR^{5a}$ o un grupo de fórmula $-CONR^8R^9$, en el cual:

R^{5a} representa

un átomo de hidrógeno,

50 un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono,

un grupo bencilo

un grupo alcanoiloxialquilo, en el cual la parte alcanoílica tiene de 1 a 5 átomos de carbono, y la parte alquílica es un grupo metilo o etilo,

55 un grupo cicloalcanoiloxialquilo cíclico, en el cual la parte cicloalcanoílica tiene 6 ó 7 átomos de carbono, y la parte alquílica es un grupo metilo o etilo,

un grupo alcoxycarboniloxialquilo, en el cual la parte alcoxílica tiene de 1 a 4 átomos de carbono, y la parte alquílica es un grupo metilo o etilo,

60 un grupo cicloalcoxycarboniloxialquilo, en el cual la parte cicloalcoxílica tiene 5 ó 6 átomos de carbono, y la parte alquílica es un grupo metilo o etilo,

un grupo [5-(fenil-, metil- ó etil-)-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il]metilo, o
un grupo ftalidilo;

R⁸ y R⁹ son iguales o diferentes y cada uno representa:

un átomo de hidrógeno,

un grupo metilo,

un grupo etilo, o

un grupo metilo o etilo el cual está sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de entre grupos carboxilo, grupos metoxycarbonilo y grupos etoxycarbonilo;

ó R⁸ y R⁹ representan juntos un grupo alquileo no sustituido que tiene 4 ó 5 átomos de carbono o un grupo alquileo sustituido que tiene 4 ó 5 átomos de carbono y que está sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de entre grupos carboxilo, grupos metoxycarbonilo y grupos etoxycarbonilo;

R⁶ representa un átomo de hidrógeno, o bien un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo metoxi, un grupo etoxi, un átomo de flúor o un átomo de cloro en la posición 6 del anillo de benceno;

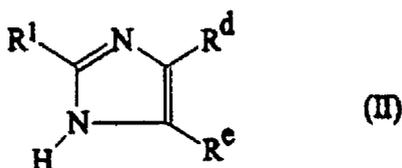
R⁷ representa un grupo carboxilo o un grupo tetrazol-5-ilo en las posiciones 2 ó 3 del anillo de benceno;

el anillo de benceno que soporta los sustituyentes representados por R⁶ y R⁷ está en la posición 4 del grupo bencilo al cual está unido;

o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo;

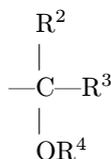
cuyo proceso comprende los pasos de:

hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):



en el cual:

R¹ es tal como se ha definido anteriormente y R^d representa un grupo de fórmula

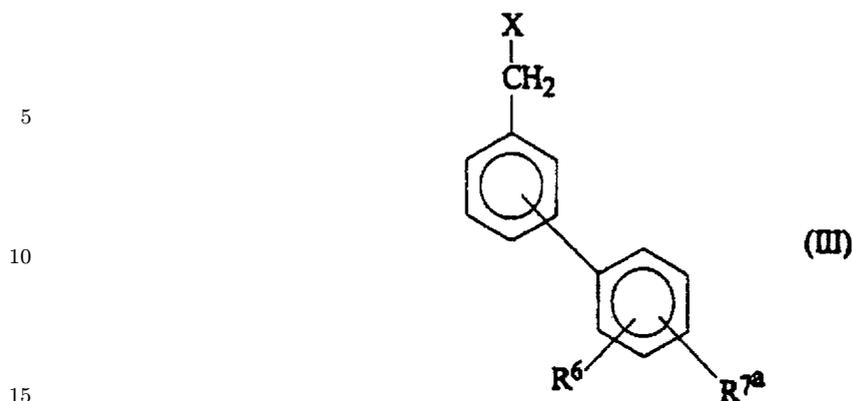


donde R², R³ y R⁴ son tal como se han definido anteriormente,

o bien R^d representa un grupo de fórmula -COOR^f donde R^f representa un grupo protector de carboxilo, R^d representa un grupo de fórmula -COR², donde R² es tal como se ha definido anteriormente, ó R^d representa un grupo ciano; y

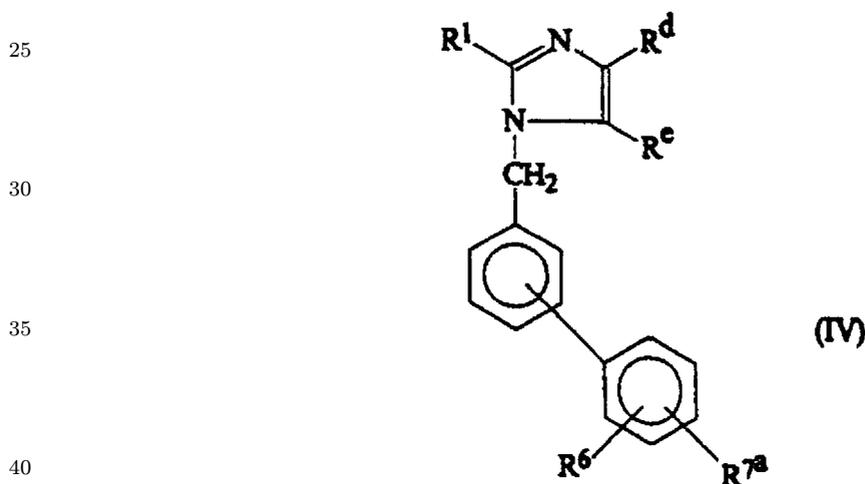
R^e representa un grupo ciano, un grupo carboxilo o un grupo de fórmula -COOR^f donde R^f es tal como se ha definido anteriormente,

con un compuesto de fórmula (III):



20 en el cual: R^6 es tal como se ha definido anteriormente; R^{7a} representa un grupo carboxilo protegido, un grupo ciano, un grupo tetrazol-5-ilo protegido, un grupo carbamoilo o un grupo alquilcarbamoilo; y X representa un átomo de halógeno;

25 para dar un compuesto de fórmula (IV):



45 en el cual R^d , R^e , R^1 , R^6 y R^{7a} son tal como se han definido anteriormente; y eliminar los grupos protectores, en cualquier orden, y, si es necesario, convertir dicho grupo R^d en un grupo de fórmula



55 en el cual R^2 , R^3 y R^4 son tal como se han definido anteriormente, y, si es necesario, convertir dicho grupo R^e en un grupo R^5 , convertir el grupo R^{7a} en un grupo R^7 , o alquilar o acilar un grupo hidroxilo de R^4 , para dar un compuesto de fórmula (I); y opcionalmente convertir el producto en una sal o un éster.

60 2. Un proceso, de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual los reactivos y las condiciones de reacción están escogidos con el fin de preparar un compuesto de fórmula (I), o una sal o éster del mismo, en el cual:

ES 2 157 895 T3

R¹ representa un grupo alquilo que tiene de 2 a 5 átomos de carbono;

R² y R³ son iguales o diferentes y cada uno representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono;

5

R⁴ representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo o un grupo alcanoílo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono;

R⁵ representa un grupo de fórmula -COOR^{5a} o un grupo de fórmula -CONR⁸R⁹, en el cual:

10

R^{5a} representa

un átomo de hidrógeno,

un grupo metilo, etilo o bencilo,

15

un grupo alcanoiloximetilo, en el cual la parte alcanoilica tiene de 1 a 5 átomos de carbono,

un grupo 1-(alcanoiloxi)etilo, en el cual la parte alcanoilica tiene de 1 a 5 átomos de carbono,

20

un grupo alcoxicarboniloximetilo, en el cual la parte alcóxica tiene de 1 a 4 átomos de carbono,

un grupo 1-(alcoxicarboniloxi)etilo, en el cual la parte alcóxica tiene de 1 a 4 átomos de carbono,

25

un grupo [5-(fenil- o metil-)-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il]metilo, o

un grupo ftalidilo;

R⁸ y R⁹ son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo metoxicarbonilmetilo, un grupo etoxicarbonilmetil o un grupo carboximetilo;

30

ó R⁸ y R⁹ representan juntos un grupo tetrametileno, pentametileno, 1-carboxitetrametileno ó 1-carboxipentametileno;

35

R⁶ representa un átomo de hidrógeno, o representa un grupo metilo, un grupo metoxi, un átomo de flúor o un átomo de cloro en la posición 6 del anillo de benceno;

R⁷ representa un grupo carboxilo o un grupo tetrazol-5-ilo en la posición 2 del anillo de benceno; y

40

el anillo de benceno que soporta los sustituyentes representados por R⁶ y R⁷ está en la posición 4 del grupo bencilo al cual está unido.

3. Un proceso, de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual los reactivos y las condiciones de reacción están escogidos con el fin de preparar un compuesto de fórmula (I), o una sal o éster del mismo, en el que:

45

R¹ representa un grupo etilo, propilo o butilo;

R² y R³ representan ambos un grupo metilo;

50

R⁴ representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;

R⁵ representa un grupo de fórmula -COOR^{5a}, en el cual R^{5a} representa un átomo de hidrógeno, un grupo pivaloiloximetilo, un grupo etoxicarboniloximetilo, un grupo 1-(etoxicarboniloxi)etilo, un grupo isopropoxicarboniloximetilo, un grupo 1-(isopropoxicarboniloxi)etilo, un grupo (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo, o un grupo ftalidilo;

55

R⁶ representa un átomo de hidrógeno;

60

R⁷ representa un grupo carboxilo o un grupo tetrazol-5-ilo en la posición 2 del anillo de benceno; y

el anillo de benceno que soporta los sustituyentes representados por R⁶ y R⁷ está en la posición 4 del grupo bencilo al cual está unido.

ES 2 157 895 T3

4. Un proceso, de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual los reactivos y las condiciones de reacción están escogidos con el fin de preparar:

5 ácido 2-butil-1-[(2'-carboxibifenil-4-il)metil]-4-(1-hidroxi-1-metiletil)imidazol-5-carboxílico;

pivaloiloximetil 2-butil-1-[(2'-carboxibifenil-4-il)metil]-4-(1-hidroxi-1-metiletil)imidazol-5-carboxilato;

(5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metil 2-butil-1-[(2'-carboxibifenil-4-il)metil]-4-(1-hidroxi-1-metiletil)imidazol-5-carboxilato;

10 ácido 1-[(2'-carboxibifenil-4-il)metil]-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propilimidazol-5-carboxílico;

ácido 1-[(2'-carboxibifenil-4-il)metil]-2-etil-4-(1-hidroxi-1-metiletil)imidazol-5-carboxílico;

15 ácido 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-{4-[2-(tetrazol-5-il) fenil]fenil}metil-imidazol-5-carboxílico;

ácido 2-butil-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-{4-[2-(tetrazol-5-il) fenil]fenil}metil-imidazol-5-carboxílico;

20 pivaloiloximetil 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-{4-[2-(tetrazol-5-il) fenil]fenil}metil-imidazol-5-carboxilato;

pivaloiloximetil 2-butil-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-1-{4-[2-(tetrazol-5-il) fenil]fenil}metil-imidazol-5-carboxilato;

25 (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metil 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-{4-[2-(tetrazol-5-il) fenil]fenil}metil-imidazol-5-carboxilato;

30 (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metil 2-butil-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-{4-[2-(tetrazol-5-il)-fenil]fenil}metil-imidazol-5-carboxilato;

etoxicarboniloximetil 4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-2-propil-1-{4-[2-(tetrazol-5-il)fenil]fenil}-metil-imidazol-5-carboxilato;

35 isopropoxicarboniloximetil 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-{4-[2-(tetrazol-5-il)fenil]-fenil}metil-imidazol-5-carboxilato;

(etoxicarboniloxi)etil 4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-2-propil-1-{4-[2-(tetrazol-5-il)fenil]fenil}metil-imidazol-5-carboxilato;

40 1-(isopropoxicarboniloxi)etil 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-{4-[2-(tetrazol-5-il)fenil]-fenil}metil-imidazol-5-carboxilato;

45 pivaloiloximetil 2-etil-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-1-{4-[2-(tetrazol-5-il)fenil]fenil}metil-imidazol-5-carboxilato;

(5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metil 2-etil-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-{4-[2-(tetrazol-5-il)-fenil]fenil}metil-imidazol-5-carboxilato;

50 pivaloiloximetil 1-[(2'-carboxibifenil-4-il)-metil]-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propilimidazol-5-carboxilato;

(5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metil 1-[(2'-carboxibifenil-4-il) metil]-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propilimidazol-5-carboxilato;

55 ftalidil 1-[(2'-carboxibifenil-4-il)metil]-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propilimidazol-5-carboxilato;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

60 5. Un proceso para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de la hipertensión, que comprende mezclar un agente anti-hipertensivo con un vehículo de soporte o diluyente farmacéuticamente aceptable, en el cual el agente anti-hipertensivo es al menos un compuesto de fórmula (I) o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, según está definido en una cualquiera de

las reivindicaciones 1 a 4.

6. El uso de compuestos de fórmula (I) y de sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, según están definidos en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de la hipertensión.

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.
