



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 362 935**

51 Int. Cl.:
C07D 233/54 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07700025 .5**

96 Fecha de presentación : **08.01.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **1981853**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **22.10.2008**

54 Título: **Imidazoles sustituidos y su uso como pesticidas.**

30 Prioridad: **19.01.2006 US 760765 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
15.07.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
15.07.2011

73 Titular/es: **Pfizer Limited**
Ramsgate Road
Sandwich, Kent CT13 9NJ, ES

72 Inventor/es: **Chubb, Nathan, Anthony, Logan;**
Cox, Mark, Roger;
Dauvergne, Jerome, Sebastien;
Ewin, Richard, Andrew y
Lauret, Christelle

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 362 935 T3

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

DESCRIPCIÓN

Imidazoles sustituidos y su uso como pesticidas

La presente invención se refiere a imidazoles que tienen propiedades parasiticidas. Los compuestos de interés son imidazoles sustituidos y, más particularmente, la invención se refiere a 2-bencil imidazoles alfa-sustituidos.

5 Existe la necesidad de agentes antiparasitarios mejorados para su uso en mamíferos, incluyendo seres humanos y animales y, en particular, existe la necesidad de insecticidas y acaricidas mejorados. Además, existe la necesidad de productos tópicos mejorados con una administración conveniente y que contengan uno o más de dichos agentes antiparasitarios que pueden usarse para tratar eficazmente ectoparásitos, tales como insectos y acáridos, y particularmente acáridos tales como ácaros y garrapatas. Dichos productos serían particularmente útiles para el
10 tratamiento de animales de compañía, tales como gatos, perros y caballos, y ganado, tal como ganado bovino. Existe igualmente la necesidad de agentes para controlar infestaciones parasitarias en huéspedes animales distintos de mamíferos, incluyendo insectos tales como abejas, que son susceptibles a parásitos tales como ácaros del género Varroa.

15 Los compuestos actualmente disponibles para tratamiento insecticida y acaricida de animales de compañía y ganado no siempre demuestran una buena actividad, buena velocidad de acción o duración de acción prolongada. La mayoría de los tratamientos contienen productos químicos peligrosos que pueden tener consecuencias graves cuando se usan demasiado frecuentemente o cuando se usan por encima de las cantidades recomendadas. Muchos productos tienen efectos secundarios tóxicos y algunos son letales para gatos cuando se ingieren accidentalmente. No siempre son adecuados para usar como formulación tópica o de unción dorsal puntual, y algunas formulaciones
20 tópicas y de unción dorsal puntual no son ventajosas por efectos secundarios comunes en animales y propietarios. Se recomienda a las personas que aplican estos agentes insecticidas y acaricidas que limiten su exposición a los productos químicos llevando guantes y evitando la inhalación de los vapores químicos. Se han utilizado chapas y collares para mascotas para superar algunos problemas, pero estos son susceptibles de masticarse y, por lo tanto, no son ventajosos ya que el compuesto puede ingerirse por vía oral accidentalmente. Por lo tanto, los tratamientos consiguen actualmente grados variables de éxito dependiendo de una diversidad de factores que incluyen la toxicidad y el procedimiento de administración. En algunos casos, la toxicidad puede atribuirse a su actividad no selectiva en diversos receptores. Además, se ha demostrado recientemente que algunos agentes actuales se están volviendo ineficaces a medida que los parásitos desarrollan resistencias.

25 La presente invención supera una o más de las diversas desventajas de, o supone una mejora sobre las propiedades de los compuestos existentes. En particular, la presente invención desarrolla algunos nuevos 2-bencil imidazoles alfa-sustituidos que demuestran tales propiedades.

El documento WO 01/94318 describe procedimientos para sintetizar bibliotecas de derivados de azol 2-sustituidos complejos y diversos. El documento FR-A-2.681.322 describe el uso de derivados de imidazol como intermedios sintéticos.

35 Se ha descrito en la técnica anterior que los derivados heterocíclicos tienen actividad insecticida y acaricida contra plagas agrícolas, por ejemplo, la publicación de solicitud de patente internacional nº WO 03/092374.

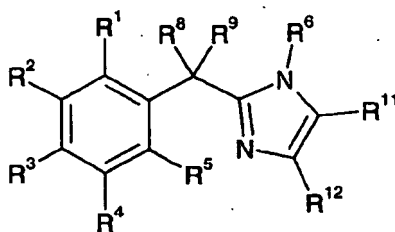
También existen divulgaciones genéricas en la técnica anterior de los derivados heterocíclicos que opcionalmente incluyen 2-bencil imidazoles alfa-sustituidos. Por ejemplo, la publicación de solicitud de patente internacional nº WO 2005/007188 describe una estructura genérica que opcionalmente incluye 2-bencil imidazoles alfa-sustituidos por la
40 inhibición de la eclosión de un huevo de ectoparásito; la publicación de solicitud de patente internacional nº WO 2004/103959 describe una estructura genérica que opcionalmente incluye 2-bencil imidazoles alfa-sustituidos para usar como agentes antibacterianos; las publicaciones de solicitudes de patente internacional nº WO 01/00586 y WO 99/28300 describen ambas una estructura genérica que opcionalmente incluye 2-bencil imidazoles alfa-sustituidos y desvela su actividad adrenérgica; y la patente de los Estados Unidos US 6.103.733 describe una estructura genérica que opcionalmente incluye 2-bencil imidazoles alfa-sustituidos para aumentar los niveles de colesterol HDL y sérico en sangre. Sin embargo, ninguna de las de la presente técnica anterior ejemplifica ningún 2-bencil imidazol alfa-sustituido, ni la técnica anterior indica que dichos compuestos serían útiles contra un espectro de parásitos relevante para animales de compañía y ganado o contra la variedad de fases de ciclo de vida de ectoparásitos.

45 Por lo tanto, un objetivo de la presente invención es superar una o más de las diversas desventajas de, o mejorar las propiedades de compuestos conocidos. En particular, un objetivo de la invención es desarrollar algunos nuevos imidazoles 2-bencil sustituidos alfa-sustituidos. Un objetivo adicional es que dichos nuevos compuestos tengan la misma o una actividad mejorada en comparación con los compuestos de la técnica anterior contra parásitos. Otro objetivo de la presente invención es desarrollar compuesto que tengan un perfil de toxicidad similar o disminuido en comparación con los compuestos de la técnica anterior. Otro objetivo más es desarrollar compuesto que demuestren selectividad por el receptor octopaminérgico, un neurotransmisor de invertebrados conocido, sobre el receptor
50 adrenérgico de animales ubicuo. Además, un objetivo de la invención es reducir la exposición tanto de seres humanos como de animales al tratamiento mediante compuestos en desarrollo que pueden dosificarse como una aplicación tópica o de unción dorsal puntual de volumen reducido. Los compuestos de la presente invención tienen

especialmente buena capacidad para controlar artrópodos, como se muestra por los resultados de ensayos que demuestran su potencia y eficacia. En particular, los compuestos de la presente invención son activos contra garrapatas y son capaces de impedir que las garrapatas se prendan a y se alimenten del animal huésped. Otro objetivo más de la presente invención es proporcionar compuesto que tengan buena velocidad de acción en comparación con los de la técnica anterior y, por lo tanto, una eficacia mejorada contra la transmisión de enfermedades transmitidas por garrapatas.

También es deseable que los compuestos de la presente invención tuvieran una o más de la misma o una duración de acción mejorada, un perfil farmacocinético mejorado, una seguridad aumentada, una persistencia aumentada, una solubilidad mejorada u otras propiedades fisicoquímicas y de formulación mejoradas, tales como una buena extensión después de la aplicación tópica en comparación con los de la técnica anterior.

Por lo tanto, de acuerdo con la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I):



Fórmula (I)

en la que:

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} y $S(O)_nR^{10}$;

R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, -alquilen $C_{0-2}-R^7$, -alquilen $C_{1-2}-OR^7$, -alquilen $C_{1-2}-OC(O)OR^7$, -alquilen $C_{0-2}-C(O)OR^7$, -alquilen $C_{1-2}-OC(O)NHR^7$, -alquilen- $C_{1-2}-OC(O)NR^{16}R^{16}$ y -alquilen $C_{0-2}-S(O)_nR^{10}$;

en la que cada R^7 , R^{15} y R^{16} , cuando sea posible químicamente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-8} y alquileno C_{1-4} (cicloalquilo C_{3-6});

R^8 y R^9 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} y alquilenofenilo C_{0-4} pero con la condición de que R^8 y R^9 no sean ambos hidrógeno;

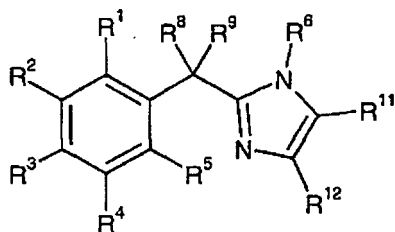
R^{11} y R^{12} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halo, ciano, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} y haloalcoxi C_{1-4} ;

cada n es independiente;

y cada R^{10} es independientemente alquilo C_{1-4} y haloalquilo C_{1-4} ;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En particular, se proporciona un compuesto de fórmula (I):



Fórmula (I)

en la que:

R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} y $S(O)_nR^{10}$;

5 R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, -alquilen $C_{0-2}-R^7$, -alquilen $C_{1-2}-OR^7$, -alquilen $C_{1-2}-OC(O)R^7$, -alquilen $C_{1-2}-OC(O)OR^7$, -alquilen $C_{0-2}-C(O)OR^7$, -alquilen $C_{1-2}-N(H)C(O)R^7$, -alquilen $C_{1-2}-N(R^7)C(O)R^7$, -alquilen $C_{0-2}-C(O)NHR^7$, -alquilen $C_{0-2}-C(O)NR^{15}R^{16}$, -alquilen $C_{1-2}-OC(O)NHR^7$, -alquilen $C_{1-2}-OC(O)NR^{15}R^{16}$ y -alquilen $C_{0-2}-S(O)_nR^{10}$;

en la que cada R^7, R^{15} y R^{16} , cuando sea químicamente posible, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-8} y alquilen C_{1-4} (cicloalquilo C_{3-6});

10 R^8 y R^9 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} y alquilenofenilo C_{0-4} pero con la condición de que R^8 y R^9 no sean ambos hidrógeno;

R^{11} y R^{12} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halo, ciano, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} y haloalcoxi C_{1-4} ;

cada n es independientemente 0;

y cada R^{10} es independientemente alquilo C_{1-4} y haloalquilo C_{1-4} ;

15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En la definición de R^1, R^2, R^3, R^4 y R^5 , "alquilo C_{1-4} " se refiere a un grupo alquilo con entre uno y cuatro átomos de carbono.

En la definición de R^1, R^2, R^3, R^4 y R^5 , "cicloalquilo C_{3-4} " se refiere a un grupo cicloalquilo con entre tres y cuatro átomos de carbono en el anillo.

20 Preferentemente, cada uno de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halo, por ejemplo cloro o flúor, alquilo C_{1-4} , por ejemplo metilo o etilo, cicloalquilo C_{3-4} , por ejemplo ciclopropilo, alcoxi C_{1-4} , por ejemplo metoxi o etoxi, haloalquilo C_{1-4} , por ejemplo trifluorometilo, trifluoroetilo, haloalcoxi C_{1-4} , por ejemplo trifluorometoxi o trifluoroetoxi y $S(O)_nR^{10}$ en la que n es 0 y R^{10} se selecciona preferentemente entre alquilo C_{1-4} , tal como metilo o etilo o haloalquilo C_{1-4} , tal como trifluorometilo o trifluoroetilo para formar por ejemplo trifluorometiltio o trifluoroetiltio. Más preferentemente, cada uno de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 se selecciona independientemente entre hidrógeno, halo, por ejemplo cloro, alquilo C_{1-4} , por ejemplo metilo o etilo, alcoxi C_{1-4} , por ejemplo metoxi o etoxi y haloalquilo C_{1-4} , por ejemplo trifluorometilo, trifluoroetilo. Más preferentemente cada uno de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 se selecciona independientemente entre hidrógeno y alquilo C_{1-4} , por ejemplo metilo o etilo.

30 Más preferentemente dos de R^1, R^2, R^3, R^4 y R^5 se seleccionan independientemente entre alquilo C_{1-4} , por ejemplo metilo o etilo, preferentemente metilo y tres de R^1, R^2, R^3, R^4 y R^5 son H. Incluso más preferentemente R^1 y R^2 se seleccionan entre alquilo C_{1-4} , por ejemplo metilo o etilo, preferentemente metilo y R^3, R^4 y R^5 son H.

35 Los compuestos adicionales adecuados incluyen aquellos en los que al menos uno de R^1, R^2, R^3, R^4 y R^5 se selecciona independientemente entre haloalquilo C_{1-4} , por ejemplo trifluorometilo, trifluoroetilo, preferentemente trifluorometilo, siendo además de R^1, R^2, R^3, R^4 y R^5 , H. Preferentemente R^2 es haloalquilo C_{1-4} , por ejemplo trifluorometilo, trifluoroetilo, preferentemente trifluoroetilo, siendo H los demás de R^1, R^3, R^4 y R^5 .

Otros compuestos adecuados incluyen aquellos en los que al menos uno de R^1, R^2, R^3, R^4 y R^5 se selecciona independientemente entre alcoxi C_{1-4} , por ejemplo metoxi o etoxi, preferentemente metoxi, siendo H los demás de R^1, R^2, R^3, R^4 y R^5 . Preferentemente R^2 y R^3 se seleccionan entre alcoxi C_{1-4} , por ejemplo metoxi o etoxi, preferentemente metoxi, y R^1, R^4 y R^5 son H.

40 Otros compuestos adecuados incluyen aquellos en los que al menos uno de R^1, R^2, R^3, R^4 y R^5 se selecciona independientemente entre halo, por ejemplo cloro o flúor, siendo H los demás de R^1, R^2, R^3, R^4 y R^5 .

Otros compuestos adecuados incluyen aquellos en los que al menos uno de R^1, R^2, R^3, R^4 y R^5 se selecciona independientemente entre halo, por ejemplo cloro o flúor y otro de R^1, R^2, R^3, R^4 , y R^5 se selecciona independientemente entre C_{1-4} alquilo, por ejemplo metilo o etilo, siendo H los demás de R^1, R^2, R^3, R^4 y R^5 .

45 Los compuestos más preferidos son aquellos en los que R^1 y R^2 son metilo y R^3, R^4 y R^5 son hidrógeno.

Preferentemente, R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno; -alquilen $C_{0-2}-R^7$; -alquilen $C_{1-2}-OR^7$; -alquilen $C_{1-2}-OC(O)OR^7$; -alquilen $C_{0-2}-C(O)OR^7$; -alquilen $C_{1-2}-OC(O)NHR^7$; -alquilen $C_{1-2}-OC(O)NR^{15}R^{16}$; y -alquilen $C_{0-2}-S(O)_nR^{10}$.

50 Preferentemente R^7, R^{15} y R^{16} se seleccionan, cuando sea químicamente posible, independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C_{1-8} , por ejemplo metilo, etilo, n -propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *terc*-butilo, n -pentilo, n -hexilo; y alquilen C_{1-4} (cicloalquilo C_{3-6}), por ejemplo ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo,

ciclobutilmetilo, ciclobutiletilo, ciclopentilmetilo, ciclopentiletilo, ciclohexilmetilo, ciclohexiletilo. Incluso más preferentemente R^7 , R^{15} y R^{16} se seleccionan, cuando sea químicamente posible, independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-4} , por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, *n*-butilo y *terc*-butilo.

5 Los compuestos adecuados adicionales incluyen aquellos en los que el grupo R^6 comprende un resto carburo de alquileo.

10 Los compuestos adecuados incluyen aquellos en los que R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en -alquilen $C_{0-2}-R^7$, preferentemente en los que R^6 es CH_2R^7 , y en los que R^7 se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-8} , por ejemplo metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, butilo, *terc*-butilo. Los compuestos adicionales adecuados también incluyen aquellos en los que R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en -alquilen $C_{0-2}-R^7$, preferentemente en los que R^6 no comprende un resto alquileo adicional (es decir, es -alquilen $C_{0-2}-R^7$) y en los que R^7 se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-8} , por ejemplo metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, butilo, *terc*-butilo, preferentemente metilo y etilo.

15 Un grupo adicional de compuestos adecuados incluyen aquellos en los que R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en -alquilen $C_{1-2}-OR^7$, preferentemente en los que R^6 es CH_2OR^7 y en los que R^7 se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-8} , por ejemplo metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, butilo, *terc*-butilo. Los ejemplos de dichos grupos R^6 sustituidos incluyen metoximetilo, etoximetilo, metoxietilo, etoxietilo, propoximetilo, propoxietilo, isopropoxietilo, butoximetilo, *sec*-butoximetilo, isobutoximetilo, *terc*-butoximetilo, butoxietilo, *sec*-butoxietilo, isobutoxietilo, *terc*-butoxietilo, pentiloximetilo, pentiloxietilo, hexiloximetilo y hexiloxietilo.

20 Un grupo adicional de compuestos adecuados incluyen aquellos en los que R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en -alquilen $C_{1-2}-OC(O)R^7$, preferentemente en los que R^6 es $CH_2OC(O)R^7$ y en los que R^7 es alquilo C_{1-8} , por ejemplo metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, butilo, *terc*-butilo, pudiendo además estar R^7 opcionalmente sustituido. Los ejemplos de dichos grupos R^6 sustituidos incluyen acetiloximetilo, acetiloxietilo, propioniloximetilo, propioniloxietilo, butiriloximetilo, butiriloxietilo, isobutiriloximetilo, isobutiriloxietilo, pentanoiloximetilo, pentanoiloxietilo, 2-metilbutiriloximetilo, 2-metilbutiriloxietilo, 3-metilbutiriloximetilo, (3-metilbutirilcarboniloxi)etilo, 2,2-dimetilpropioniloximetilo, 2,2-dimetilpropioniloxietilo, hexanoiloximetilo, hexanoiloxietilo, heptanoiloximetilo, heptanoiloxietilo. Los ejemplos adecuados adicionales de compuestos en los que R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en -alquilen $C_{1-2}OC(O)R^7$, preferentemente en los que R^6 es $CH_2OC(O)R^7$, también incluyen aquellos en los que R^7 es alquilen C_{1-4} (cicloalquilo C_{3-6}), por ejemplo ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo, ciclobutilmetilo, ciclobutiletilo, ciclopentilmetilo, ciclopentiletilo, ciclopentilpropilo, ciclohexilmetilo y ciclohexiletilo. Los ejemplos de dichos grupos R^6 sustituidos de esta manera incluyen ciclopropilacetiloximetilo, ciclopropilpropioniloximetilo, ciclobutilacetiloximetilo, ciclobutilpropioniloximetilo, ciclopentilacetiloximetilo, ciclopentilpropioniloxi, metilo, ciclopentilbutiriloximetilo, ciclohexilacetiloximetilo y ciclohexilpropioniloximetilo, ciclopropilacetiloxietilo, ciclopropilpropioniloxietilo, ciclobutilacetiloxietilo, ciclobutilpropioniloxietilo, ciclopentilacetiloxietilo, ciclopentilpropioniloxietilo, ciclopentilbutiriloxietilo, ciclohexilacetiloxietilo y ciclohexilpropioniloxietilo. Preferentemente, R^6 es 3-ciclopentilpropioniloximetilo. Se prefiere que en dichos compuestos, R^7 sea preferentemente alquilo C_{1-8} , más preferentemente etilo o *terc*-butilo y lo más preferido *terc*-butilo.

40 Un grupo adicional más de los compuestos adecuados incluyen aquellos en los que R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en -alquilen $C_{1-2}OC(O)OR^7$, preferentemente en el que R^6 es $CH_2OC(O)OR^7$ y en el que R^7 es alquilo C_{1-8} , por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, butilo, *terc*-butilo, que puede estar en cambio opcionalmente sustituido adicionalmente. Los ejemplos de dichos grupos R^6 sustituidos de esta manera incluyen metoxicarboniloximetilo, metoxicarboniloxietilo, etoxicarboniloximetilo, etoxicarboniloxietilo, propoxicarboniloximetilo, propoxicarboniloxietilo, isopropoxicarboniloximetilo, isopropoxicarboniloxietilo, butoxicarboniloximetilo, butoxicarboniloxietilo, isobutoxicarboniloximetilo, isobutoxicarboniloxietilo, pentiloxicarboniloximetilo, pentiloxicarboniloxietilo, 2-metilbutoxicarboniloximetilo, 2-metilbutoxicarboniloxietilo, 3-metilbutoxicarboniloximetilo, 3-metilbutoxicarboniloxietilo, 2,2-dimetilpropoxicarboniloximetilo, 2,2-dimetilpropoxicarboniloxietilo, hexiloxicarboniloximetilo, hexiloxicarboniloxietilo. Los ejemplos adecuados adicionales de los compuestos en los que R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en -alquilen $C_{1-2}OC(O)OR^7$, preferentemente en los que R^6 es $CH_2OC(O)OR^7$, también incluyen aquellos en los que R^7 se selecciona entre el grupo que consiste en cicloalquilo C_{3-6} , por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo; alquilen C_{1-4} (cicloalquilo C_{3-6}), por ejemplo, ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo, ciclobutilmetilo, ciclobutiletilo, ciclopentilmetilo, ciclopentiletilo, ciclohexilmetilo, ciclohexiletilo; Los ejemplos de alquilen C_{1-4} (cicloalquilo C_{3-6}) incluyen ciclopropilmetiloxicarboniloximetilo, ciclopropiletiloxicarboniloximetilo, ciclobutilmetiloxicarboniloximetilo, ciclobutiletiloxicarboniloximetilo, ciclopentilmetiloxicarboniloximetilo, ciclopentiletiloxicarboniloximetilo, ciclohexilmetiloxicarboniloximetilo, ciclohexiletiloxicarboniloximetilo, ciclopropiletiloxicarboniloxietilo, ciclobutilmetiloxicarboniloxietilo, ciclobutiletiloxicarboniloxietilo, ciclopentilmetiloxicarboniloxietilo, ciclopentiletiloxicarboniloxietilo, ciclohexilmetiloxicarboniloxietilo y ciclohexiletiloxicarboniloxietilo.

60 Otro grupo adicional más de compuestos adecuados incluye aquellos en los que R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en -alquilen $C_{0-2}C(O)OR^7$, preferentemente en los que R^6 es $C(O)OR^7$ y en los que R^7 es alquilo C_{1-8} , por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, butilo, *terc*-butilo, que pueden estar en cambio opcionalmente sustituidos adicionalmente. Los ejemplos de dichos grupos R^6 sustituidos de esta manera incluyen metoxicarbonilo,

metoxicarbonilmetilo, metoxicarboniletilo, etoxicarbonilo, etoxicarbonilmetilo, etoxicarboniletilo, propoxicarbonilo, propoxicarbonilmetilo, propoxicarboniletilo, isopropoxicarbonilo, isopropoxicarbonilmetilo, isopropoxicarboniletilo, butoxicarbonilo, butoxicarbonilmetilo, butoxicarboniletilo, isobutoxicarbonilo, isobutoxicarbonilmetilo, isobutoxicarboniletilo, pentiloxicarbonilo, pentiloxicarbonilmetilo, pentiloxicarboniletilo, 2-metilbutoxicarbonilo, 2-metilbutoxicarbonilmetilo, 2-metilbutoxicarboniletilo, 3-metilbutoxicarbonilo, 3-metilbutoxicarbonilmetilo, 3-metilbutoxicarboniletilo, 2,2-dimetilpropoxicarbonilo, 2,2-dimetilpropoxicarbonilmetilo, 2,2-dimetilpropoxicarboniletilo, hexiloxicarbonilo, hexiloxicarbonilmetilo, hexiloxicarboniletilo.

Se prefieren aquellos compuestos en los que R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, -alquilen $C_{0-2}-R^7$ y -alquilen $C_{1-2}-OC(O)R^7$ y en los que R^7 se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-8} . Los compuestos incluso más preferidos son aquellos en los que R^6 es hidrógeno.

Preferentemente, cada R^8 y R^9 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C_{1-4} , por ejemplo, metilo o etilo, preferentemente metilo; haloalquilo C_{1-4} , por ejemplo trifluorometilo, triclorometilo, tricloroetilo o trifluoroetilo, preferentemente trifluorometilo; alcoxi C_{1-4} por ejemplo metoxi o etoxi, preferentemente metoxi; y alquilenofenilo C_{0-4} , por ejemplo fenilo, fenilmetilo o feniletilo, pero con la condición de que ninguno de R^8 y R^9 sea hidrógeno. Más preferentemente, cada R^8 y R^9 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-4} , por ejemplo metilo o etilo, preferentemente metilo pero de nuevo con la condición de que ninguno de R^8 y R^9 sea hidrógeno. Más preferentemente, R^8 es metilo y R^9 es hidrógeno.

De forma adecuada, cuando uno o más de R^8 ó R^9 son fenilo, el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en flúor, cloro, metoxi o trifluorometilo.

Preferentemente, cada uno de R^{11} y R^{12} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-2} , por ejemplo metilo o etilo, preferentemente metilo y alcoxi C_{1-2} , por ejemplo metoxi o etoxi, preferentemente metoxi. Más preferentemente, al menos uno de R^{11} y R^{12} es hidrógeno. Más preferentemente, ambos de R^{11} y R^{12} son hidrógeno.

Un grupo adicional de compuestos adecuados de la presente invención son aquellos de fórmula (LV) en la que:

cada uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 R^5 se selecciona independientemente entre hidrógeno y alquilo C_{1-4} , por ejemplo metilo o etilo, preferentemente metilo; cada R^8 y R^9 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-4} , por ejemplo, metilo o etilo, preferentemente metilo; y cada R^{11} y R^{12} son hidrógeno o una sal farmacéuticamente o un profármaco de los mismos. Preferentemente, en los compuestos de fórmula (LV): R^1 , R^2 y R^8 se seleccionan entre alquilo C_{1-4} , por ejemplo metilo o etilo, preferentemente metilo, R^3 , R^4 , R^5 y R^9 son H.

Se entenderá que mediante la aplicación de todas las referencias a la fórmula (I) se aplica por igual a los compuestos de la fórmula (LV).

Adicionalmente, se entenderá que todos los grupos y preferencias adecuadas aplicadas a R^1-R^{12} , R^a , R^b y n para la fórmula (I) se aplican por igual a los compuestos de fórmula (LV).

Los compuestos individuales preferidos de la invención se seleccionan entre los compuestos de los Ejemplos que se han descrito en la presente memoria.

Los compuestos individuales más preferidos de la invención se seleccionan entre:

2-[(2,3-dimetilfenil)(metoxi)metil]-1H-imidazol;
 2-[1-(2,5-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol;
 2-[1-(2,4-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol;
 2-[1-(3,4-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol;
 2-[1-[2-(trifluorometil)fenil]etil]-1H-imidazol;
 (2,3-dimetilfenil)(1H-imidazol-2-il)metanol;
 2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol;
 pivalato de {2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-il}metilo;
 propionato de {2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-il}metilo;
 3-metilbutanoato de {2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-il}metilo;
 butirato de {2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-il}metilo;
 3-ciclopentilpropanoato de {2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-il}metilo;
 heptanoato de {2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-il}metilo;
 pentanoato de {2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-il}metilo
 2-[1-(4-cloro-3-metilfenil)etil]-1H-imidazol
 2-[1-(3,5-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol
 1-(ciclopropilmetil)-2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol
 2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1-metil-1H-imidazol
 carbonato de ciclopropilmetil{2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-il}metilo

3-metilbutil carbonato de {2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1*H*-imidazol-1-il}metilo
 isopropil carbonato de {2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1*H*-imidazol-1-il}metilo
 2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1-etil-1*H*-imidazol
 2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1-(metoximetil)-1*H*-imidazol
 2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1*H*-imidazol-1-carboxilato de isobutilo
 2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1*H*-imidazol-1-carboxilato de isopropilo
 2-[1-(3-metilfenil)etil]-1*H*-imidazol

o una sal farmacéuticamente aceptable o profármaco de los mismos.

Los compuestos individuales más preferidos de la presente invención se seleccionan entre:

2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1*H*-imidazol;
 2-[(1*S*)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1*H*-imidazol;
 2-[(1*R*)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1*H*-imidazol;
 pivalato de {2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1*H*-imidazol-1-il}metilo;
 pivalato de {2-[(1*S*)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1*H*-imidazol-1-il}metilo;
 pivalato de {2-[(1*R*)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1*H*-imidazol-1-il}metilo;
 propionato de {2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1*H*-imidazol-1-il}metilo;
 butanoato de {2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1*H*-imidazol-1-il}metil 3-metilo;
 butirato de {2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1*H*-imidazol-1-il}metilo;
 propanoato de {2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1*H*-imidazol-1-il}metil 3-ciclopentilo;
 heptanoato de {2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1*H*-imidazol-1-il}metilo;
 pentanoato de {2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1*H*-imidazol-1-il}metilo
 2-[1-[2-(trifluorometil)fenil]etil]-1*H*-imidazol;
 2-[1-(2,5-dimetilfenil)etil]-1*H*-imidazol
 2-[1-(4-cloro-3-metilfenil)etil]-1*H*-imidazol
 2-[1-(3,5-dimetilfenil)etil]-1*H*-imidazol
 1-(ciclopropilmetil)-2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1*H*-imidazol
 2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1-metil-1*H*-imidazol
 {2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1*H*-imidazol-1-il}metilcarbonato de ciclopropilmetilo
 3-metilbutil carbonato de {2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1*H*-imidazol-1-il}metilo
 isopropil carbonato de {2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1*H*-imidazol-1-il}metilo
 2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1-etil-1*H*-imidazol
 2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1-(metoximetil)-1*H*-imidazol
 2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1*H*-imidazol-1-carboxilato de isobutilo
 2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1*H*-imidazol-1-carboxilato de isopropilo
 2-[1-(3-metilfenil)etil]-1*H*-imidazol

o una sal farmacéuticamente aceptable o profármaco de los mismos.

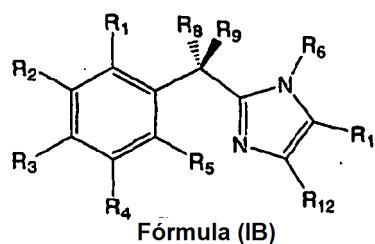
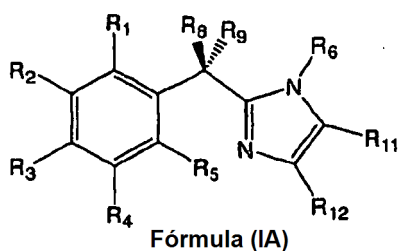
Son compuestos incluso más preferidos de la presente invención 2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1*H*-imidazol y pivalato de {2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1*H*-imidazol-1-il}metilo o una sal farmacéuticamente aceptable o profármaco de los mismos.

El compuesto más preferido de la presente invención es 2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1*H*-imidazol o una sal farmacéuticamente aceptable o profármaco de los mismos.

Se incluyen dentro del alcance de la presente invención todos los estereoisómeros, tales como enantiómeros y diastereómeros, todos los isómeros geométricos y formas tautoméricas de los compuestos de fórmula (I), incluyendo compuesto que muestran más de un tipo de isomerismo y mezclas de uno o más de los mismos. También se incluyen sales de adición de ácidos o de bases, en las que el contraión es ópticamente activo, por ejemplo, D-lactato o L-lisina, o racémico, por ejemplo, DL-tartrato o DL-arginina.

Debe apreciarse que los compuestos de fórmula (I) pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos, por lo tanto, los compuestos de la invención pueden existir en forma de dos o más estereoisómeros. En particular, se entenderá que cuando R⁸ y R⁹ son sustituyentes diferentes, existe un estereocentro en el átomo de carbono al que están unidos - el carbono bencílico. Los compuestos adecuados para su uso en la presente invención incluyen aquellos en los que la estereoquímica específica en el carbono bencílico tiene la "configuración S". Los compuestos adecuados adicionales para su uso en la presente invención incluyen aquellos en los que la estereoquímica específica en el carbono bencílico tiene la "configuración R". Dichos estereoisómeros pueden resolverse e identificarse por un experto en la materia usando técnicas conocidas.

La presente invención incluye los estereoisómeros individuales de los compuestos de fórmula (I) junto con mezclas de los mismos. Los compuestos preferidos de fórmula (I) incluyen aquellos de fórmula (IA) y fórmula (IB) que poseen la estereoquímica que se muestra a continuación.



Se entenderá que a lo largo de la solicitud todas las referencias a la fórmula (I) se aplican por igual a los compuestos de las fórmulas (IA) y (IB).

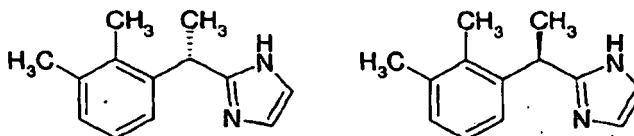
Además, se entenderá que todos las preferencias y grupos adecuados se aplican a R^1 - R^{12} , R^a , R^b y n para la fórmula (I) se aplica por igual a los compuestos de las fórmulas (IA) y (IB).

En una realización particular de la invención, son compuestos preferidos aquellos de la fórmula (IA).

En una realización particular de la invención, son compuestos preferidos aquellos de la fórmula (IB).

Los compuestos preferidos de la presente invención incluyen 2-[(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol, 2-[(1R)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol, pivalato de {2-[(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-il}metilo, pivalato de {2-[(1R)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-il}metilo o una sal farmacéuticamente aceptable o profármaco de los mismos.

Son compuestos incluso más preferidos de la presente invención 2-[(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol, 2-[(1R)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol, o una sal farmacéuticamente aceptable o profármacos de los mismos con las fórmulas que se muestran a continuación.



El más preferido es 2-[(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol.

Pueden separarse isómeros geométricos por técnicas convencionales bien conocidas por los expertos en la materia, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccionada.

Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado, síntesis estereoselectiva a partir de un precursor proquiral o resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) usando, por ejemplo, cristalización fraccionada o cromatografía líquida quiral a alta presión (HPLC). Se hace referencia en el presente documento a "Enantiomers, Racemates and Resolutions" J. Jacques y A. Collet, publicado por Wiley, NY, 1981; y "Handbook of Chiral Chemicals" capítulo 8, Eds D. Ager y M. Decker, ISBN:O-8247-1058-4.

Como alternativa, el racemato (o un precursor racémico) puede hacerse reaccionar con un compuesto ópticamente activo adecuado, por ejemplo, un alcohol o, en el caso en el que el compuesto de fórmula (I) contenga un resto ácido o básico, un ácido o base, tal como ácido tartárico o 1-feniletilamina. La mezcla diastereomérica resultante puede separarse por cromatografía y/o cristalización fraccionada y convertirse uno o ambos diastereómeros en el enantiómero (s) puro (s) correspondiente (s) por medios bien conocidos para el experto en la materia.

Pueden obtenerse compuestos quirales de la invención (y precursores quirales de los mismos) en una forma enriquecida enantioméricamente, usando cromatografía, típicamente HPLC, sobre una resina asimétrica con una fase móvil que consiste en un hidrocarburo, típicamente heptano o hexano, conteniendo del 0 al 50% de isopropanol, típicamente del 2 al 20%, y del 0 al 5% de una alquilamina, típicamente dietilamina al 0,1%. La concentración de los eluyentes proporciona la mezcla enriquecida.

Pueden separarse conglomerados estereoisométricos por técnicas convencionales conocidas para los expertos en la materia - véase, por ejemplo, "Stereochemistry of Organic Compounds" por E L Eliel (Wiley, Nueva York, 1994).

En los compuestos de acuerdo con fórmula (I) el término "halo" se refiere a un grupo seleccionado entre flúor, cloro, bromo o yodo.

Los grupos alquilo, alquileno, alquenilo, alquinilo y alcoxi, que contienen el número necesario de átomos de carbono,

pueden ser ramificados o no ramificados. Los ejemplos de dicho alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo y t-butilo. Los ejemplos de alcoxi incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, i-butoxi, s-butoxi y t-butoxi. Los ejemplos de dicho alquileno incluyen $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$ y $-C_2H_4-$. Los ejemplos de dicho cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

- 5 Para evitar dudas, se entenderá que a lo largo de la solicitud todas las referencias a compuestos farmacéuticamente aceptables incluyen referencias a compuestos aceptables desde el punto de vista veterinario o agrícolamente aceptables. Además, se entenderá que a lo largo de la solicitud, todas las referencias a actividad farmacéutica incluyen referencias a actividad veterinaria o actividad agrícola.

- 10 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) incluyen las sales de adición de ácidos y sales de adición de bases de los mismos. Las sales de adición de ácidos adecuadas se forman a partir de ácidos, que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales acetato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, isotionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, nafilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato/dihidrogenofosfato, sacarato, estearato, succinato, tartrato, tosilato y trifluoroacetato. Las sales de adición de bases adecuadas se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales de aluminio, arginina, benzatina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trimetamina y cinc.

- 20 Las sales de adición de ácidos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, veterinario y agrícola de alguno de los compuestos de fórmula (I) también pueden prepararse de manera convencional. Por ejemplo, una solución de una base libre puede tratarse con el ácido adecuado, tanto puro como en un disolvente adecuado, y la sal resultante aislarse tanto por filtración como por evaporación a presión reducida del disolvente de reacción. Para un repaso de sales adecuadas, véase "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" de Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

- 25 Los compuestos de la invención pueden existir tanto en formas solvatadas como sin solvatar. El término "solvato" se usa en el presente documento para un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, etanol. El término "hidrato" se emplea cuando el disolvente es agua. Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en los que el disolvente de cristalización puede estar isotópicamente sustituido, por ejemplo D_2O , d_6 -acetona, d_6 -DMSO.

En lo sucesivo y a lo largo de la solicitud todas las referencias a los compuestos de fórmula (I) incluyen referencias a sales, solvatos y complejos de los mismos y a solvatos y complejos de sales de los mismos.

Como se indica, la invención incluye todos los polimorfos de los compuestos de fórmula (I) como se define posteriormente en el presente documento.

- 35 Se incluyen dentro del alcance de la presente invención complejos, tales como clatratos, complejos de inclusión fármaco-hospedador, en contraste con los solvatos mencionados anteriormente, el fármaco y el hospedador están presentes en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. También se incluyen complejos del fármaco que contienen dos o más componentes orgánicos y/o inorgánicos que pueden estar en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos resultantes pueden ionizarse, ionizarse parcialmente o no ionizarse. Para una revisión de dichos complejos, véase *J Pharm Sci*, 64 (8), 1269-1288 por Haleblan (Agosto de 1975).

La presente invención incluye todos los compuestos marcados isotópicamente farmacéuticamente aceptables de fórmula (I) en la que uno o más átomos están reemplazados por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferentes de la masa atómica o número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza.

- 45 Los ejemplos de isótopos adecuados para su inclusión en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, tales como 2H y 3H , carbono, tales como ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C , cloro, tal como ^{38}Cl , flúor, tal como ^{18}F , yodo, tal como ^{123}I y ^{125}I , nitrógeno, tal como ^{13}N y ^{15}N , oxígeno, tales como ^{15}O y ^{18}O , fósforo, tal como ^{32}P y azufre, tal como ^{35}S .

- 50 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona procedimientos para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, veterinario o agrícola del mismo, o un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico, veterinario o agrícola (incluyendo hidrato) de ambas entidades, como se ilustra a continuación.

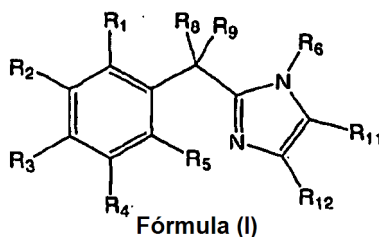
Los siguientes procedimientos son ilustrativos de los procedimientos sintéticos generales que pueden adoptarse para obtener los compuestos de la invención.

- 55 Será evidente para los expertos en la materia que puede ser necesario proteger y desproteger grupos funcionales sensibles durante la síntesis de un compuesto de la invención. Esto puede lograrse por procedimientos

convencionales, por ejemplo como se describe en "Protective Groups in Organic Synthesis" por TW Greene y PGM Wuts, John Wiley & Sons Inc (1999), y referencias a los mismos. Por lo tanto, cuando uno o más de $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{15}$ y R^{16} contienen grupos funcionales reactivos, entonces protección adicional de acuerdo con procedimientos convencionales durante la síntesis de compuestos de fórmula (I). En los procedimientos descritos a continuación, para todos los precursores sintéticos usados en la síntesis de los compuestos de fórmula (I), las definiciones de $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{15}$ y R^{16} s, en las que $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{15}$ y R^{16} , son como se han definido para la fórmula (I), pretenden incluir opcionalmente variantes protegidas adecuadamente, $P^1, P^2, P^3, P^4, P^5, P^6, P^7, P^8, P^9, P^{10}, P^{11}, P^{12}, P^{15}$ y P^{16} . Dicho grupos protectores adecuados para estas funcionalidades se describen en las referencias indicadas a continuación y el uso de estos grupos protectores, cuando se necesita, pretende entrar específicamente dentro del alcance de los procedimientos que se describen en la presente invención para producir compuestos de fórmula (I) y sus precursores. Cuando se usan grupos protectores adecuados, después se necesitará retirar éstos para producir los compuestos de fórmula (I). La desprotección puede efectuarse de acuerdo con procedimientos convencionales que incluyen los que se describen en las referencias que se indican a continuación. Cuando R^6 es un grupo protector se prefiere que se seleccione entre bencilo, *p*-metoxibencilo, dietoximetilo, alilo y tritilo.

Los compuestos de fórmula (I) pueden obtenerse a partir de otros compuestos de fórmula (I) por procedimientos convencionales, tales como sustitución electrófila o nucleófila, reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales orgánicos y conversiones internas de grupos funcionales conocidas por los expertos en la materia. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (I) en los que uno o más de R^1, R^2, R^3, R^4 y R^5 son CO_2R^c , en el que R^c = alquilo, pueden transformarse en compuestos de fórmula (I) en los que uno o más de R^1, R^2, R^3, R^4 y R^5 son CO_2R^d , en el que R^d = NH_2 después de tratamiento con hidróxido de amonio a 85 °C durante 2 h. De forma análoga, los compuestos de fórmula (I) en los que uno o más de R^1, R^2, R^3, R^4 y R^5 son CO_2R^d , en el que R^d = NH_2 , después de tratamiento con un agente de deshidratación, tal como cloruro de tionilo a bajas temperaturas en un disolvente anhidro, tal como *N,N*-dimetilformamida, producen el compuesto nitrilo correspondiente.

Los compuestos de fórmula (I), en la que R^8 es alquilo C_{1-4} , R^9, R^{11} y R^{12} son hidrógeno y R^6 es hidrógeno o alquilo y R^1, R^2, R^3, R^4 y R^5 son como se han definido anteriormente



pueden sintetizarse a partir de compuestos de fórmula (II) usando procedimientos de hidrogenación convencionales. Por ejemplo, compuestos de fórmula (II), en los que R^a es hidrógeno y R^b es hidrógeno o alquilo, pueden reducirse para dar compuesto de fórmula (I) en un disolvente prótico adecuado, tal como metanol o propan-2-ol en una atmósfera de hidrógeno a temperaturas hasta 60 °C y presión elevada hasta 2,07 MPa (300 psi) en presencia de paladio al 10% sobre carbono o paladio activado de Freiberg al 10% sobre carbono por un periodo de hasta 72 h.

Puede accederse a los compuestos de fórmula (I) en los que uno o más de R^1, R^2, R^3, R^4 y R^5 son opcionalmente halo, y el resto de R^1, R^2, R^3, R^4 y R^5 son como se han definido anteriormente, a partir de los compuestos de fórmula (II) en los que uno o más de R^1, R^2, R^3, R^4 y R^5 son opcionalmente halo por procedimientos de hidrogenación. Por lo tanto, los compuestos de fórmula (II) pueden reducirse para dar compuestos de fórmula (I) en una atmósfera de hidrógeno a temperaturas hasta 60 °C y presión elevada hasta 1,38 MPa (200 psi) en presencia de paladio al 10% sobre carbono y un agente de quelación, tal como bromuro de cinc en un disolvente prótico convencional, tal como metanol o propan-2-ol.

Como alternativa, los compuestos de fórmula (I) pueden obtenerse a partir de los compuestos de fórmula (II) condiciones de hidrogenación de transferencia. Por ejemplo, puede usarse formiato amónico, ácido fórmico o formiato amónico en presencia de ácido fórmico para generar una fuente de hidrógeno *in situ*, que cuando está en presencia de un catalizador de hidrogenación, tal como paladio al 10% sobre carbono en un disolvente alcohólico, tal como propan-2-ol, durante 2-3 horas a temperaturas hasta 80 °C, puede usarse para efectuar la transformación de los compuestos de fórmula (II) para dar los compuestos de fórmula (I). Reacciones que usan opcionalmente ácido fórmico como fuente de hidrógeno pueden realizarse sin disolventes alcohólicos.

Pueden realizarse hidrogenaciones estereoselectivas para producir para producir un estereoisómero preferido usando catalizadores quirales, de acuerdo con libros de texto de química orgánica convencionales o bibliografía anterior. Por ejemplo, existen muchos procedimientos catalíticos homogéneos y heterogéneos que usan metales de transición, tales como paladio, rodio y rutenio. Un catalizador particularmente preferido es tetrafluoroborato de bis(norbomadien)rodio (I). Se ha hecho referencia a ligandos enantioméricamente puros que se han usado para realizar hidrogenaciones enantioselectivas en la bibliografía y ejemplos ilustrativos de ligandos homquirales

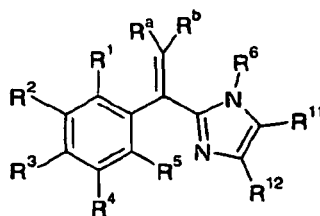
incluyendo fosfolanos, tales como Duphos y sus análogos, ligandos ferrocenilo, tales como Josiphos, 1-[(R)-2-difenilfosfino]ferrocenil]etilidi-*tert*-butilfosfina, ligandos bifenilo, tales como (+/-)-2,2'-Bis(difenil-fosfino)-1,1'-binaftaleno (BINAP) y diversos ligandos, tales como Prophos, Diamp, Bicp, Monophos. Las referencias que proporcionan detalles de hidrogenaciones enantioselectivas incluyen Y. Yamanori, T. Imamoto, *Reviews on Heteroatom Chemistry*, 1999, 20, 227; T. Clark, C. Landis, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2004, 15, 14, 2123; H. Blaser, *Topics in Catalysis*, 2002, 19, 1, 3; H. Blaser y col. *Synthetic Methods of organometallic and inorganic chemistry*, 2002, 10, 78; *Pure and Applied Chemistry*, 1999, 71, 8, 1531; *Pure and Applied Chemistry*, 1998, 70, 8, 1477; U. Berenset al, *Speciality Chemicals*, 2000, 20, 6, 210; M. T. Reetz, *Pure and Applied Chemistry*, 1999, 71, 8, 1503; D. J. Bayston y col., *Speciality Chemicals*, 1998, 18, 5, 224; C. Saluzzo and M. Lemaire, *Advanced Synthesis y Catalysis*, 2002, 344, 9, 915; H. Kumabayashi, *Synlett*, 2001, (Spec Issue) 1055.

Por lo tanto, pueden obtenerse compuestos enriquecidos enantioméricamente de fórmula (I) de compuestos aquirales de fórmula (II) por hidrogenación estereoselectiva. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (II) en los que R^a es hidrógeno y R^b es hidrógeno o alquilo, pueden reducir para dar los compuestos de fórmula (I) en un disolvente práctico adecuado, tal como metanol en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente y presión elevado de hasta 0,41 MPa (60 psi) en presencia de un catalizador de rodio, tal como as tetrafluoroborato de bis(norbomadieno)yodo (I) y ligandos quirales, tales como 1-[(R)-2-difenilfosfino]ferrocenil]etilidi-*tert*-butilfosfina para dar compuestos enriquecidos ópticamente de fórmula (I).

Puede utilizarse resolución quiral para mejorar la pureza enantiomérica de los compuestos de fórmula (I). Por ejemplo, una sal de ácido puede formarse de manera enantioselectiva después de la adición de un ácido quiral enantioméricamente puro, tal como ácido di-*p*-toluolil-L-tartárico en a en un disolvente práctico adecuado, tal como metanol. Usando este procedimiento, un enantiómero forma preferentemente una sal cristalina que puede eliminarse por filtración mientras que el otro enantiómero permanece en el licor madre. Una vez que la sal y el licor madre se basifican por separado con una base adecuada, tal como hidróxido sódico (1 N), los enantiómeros se resuelven para dar compuestos separados ópticamente enriquecidos de los compuestos de fórmula (I).

Como alternativa, pueden resolverse compuestos racémicos de fórmula (I) usando procedimientos de HPLC quirales, conocidos por los expertos en la materia, para dar compuestos enantioméricamente puros de fórmula (I).

Los compuestos de fórmula (II) en los que R⁶ es un grupo protector, tal como bencilo o bencilo sustituido, por ejemplo *p*-metoxibencilo, pueden desprotegerse y reducirse en condiciones de hidrogenación para dar compuestos de fórmula (I) en la que R⁶ es hidrógeno.



(II)

la formación del anillo imidazol también puede utilizarse para acceder a compuestos de fórmula (I), otros procedimientos sintéticos son anteriores en libros de texto y en la bibliografía. Un ejemplo ilustrativo de reactivos de fenilacetronitrilo sustituido adecuados, por ejemplo un compuesto, tal como 2-(2,3-dimetilfenil)propanonitrilo puede hacerse reaccionar con una etilendiamina sustituida adecuadamente, por ejemplo, la sal de ácido *p*-toluenosulfónico de etilendiamina a temperaturas elevadas que varían entre 140-180 °C para formar el compuesto de fórmula (I) en la que R¹, R² y R³ son metilo y R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁹ R¹¹ y R¹² son hidrógeno.

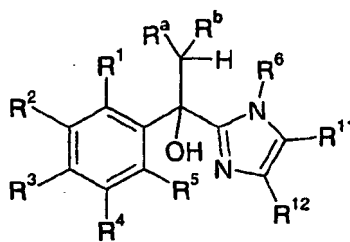
Otro ejemplo de formación de anillo imidazol es a partir de la reacción de 2-aril-1,1-dibromoetenos adecuadamente 2-sustituidos y una etilendiamina adecuadamente sustituida a temperatura ambiente para dar el intermedio de 2-arilmetilimidazolina 2-sustituido. Procedimientos de oxidación convencionales, tales como oxidación de Swern pueden transformar el intermedio de 2-arilmetilimidazolina 2-sustituida en compuestos de fórmula (I).

Los compuestos de fórmula (II) pueden prepararse por química de Wittig mediante la reacción de un compuesto de fórmula (X) con el iluro de fósforo obtenido de la sal de alquilfosfonio adecuada. Por ejemplo el tratamiento de un haluro de metiltrifenilfosfonio con una base fuerte en un disolvente adecuado, seguido de la adición de (X), producirá un compuesto de fórmula (II) en la que R^a y R^b son hidrógeno. Preferentemente el reactivo base es una solución de *n*-butil-litio en hexano, el disolvente es éter o tetrahidrofurano y la reacción se realiza de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente 35 °C.

Los compuestos de fórmula (II) pueden experimentar interconversión de grupo funcional en otros compuestos de fórmula (II). Por ejemplo, en los que uno o más de R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son bromo o yodo y R⁶ está protegido con un grupo protector adecuado tal como bencilo, pueden efectuarse reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio,

tales como reacciones de acoplamiento de Stille, Heck y Suzuki. Por ejemplo, el tratamiento de dichos compuestos de haluros orgánicos de fórmula (II) con un ácido borónico adecuado, tal como ácido alquil o aril borónico, en un disolvente inerte tal como tolueno, en presencia de una base adecuada, tal como fosfato potásico, un ligando de fosfina adecuado, tal como triciclohexilfosfina y acetato de paladio en una atmósfera inerte a temperaturas elevadas de hasta 120 °C durante hasta 18 h proporciona el compuesto correspondiente alquilado o arilado de fórmula (II). De forma análoga, compuestos de fórmula (II) en los que uno o más de R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son bromo o yodo y R⁶ está protegido con un grupo protector adecuado tal como bencilo, pueden experimentar reacción de transmetalación con un catalizador de paladio, tal como cloruro de [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) seguido de acoplamiento cruzado con anhídrido borónico adecuado, tal como trialquilboroxina en una atmósfera inerte, en presencia de una base suave, tal como carbonato sódico y un disolvente inerte adecuado, tal como dioxano y agua a temperaturas elevadas de hasta 120 °C. Como alternativa, compuestos de fórmula (II) en los que uno o más de R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son bromo o yodo y R⁶ está protegido con un grupo protector adecuado, tal como bencilo, pueden experimentar reacciones de sustitución nucleófilas. Por ejemplo, pueden formarse compuestos de nitrilo después de tratamiento con dicho compuesto halo de fórmula (II) en un disolvente polar, tal como *N,N*-dimetilacetamida con una fuente de cianuro, tal como cianuro de cobre a temperaturas hasta 150 °C durante 3 días para dar el compuesto correspondiente de fórmula (II) en el que uno o más de R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son ciano y R⁶ está protegido con un grupo protector adecuado tal como bencilo. También pueden formarse compuestos de nitrilo de fórmula (II) a partir del compuesto halo correspondiente de fórmula (II) después de tratamiento con una fuente de cianuro, tal como cianuro sódico en presencia de un agente de transmetalación adecuado, tal como bromuro de níquel en un disolvente polar, tal como *N*-metilpirrolidinona y calentamiento en un microondas de 150 W hasta 150 °C durante 5 min. También pueden formarse compuestos de nitrilo de fórmula (II) a partir del compuesto halo correspondiente de fórmula (II) de la reacción de una fuente de cianuro adecuada, tal como hexafluoroferrato potásico, un agente de transmetalación, tal como yoduro de cobre, una sal, tal como yoduro potásico y un agente de coordinación, tal como dimetiletilendiamina en un disolvente polar, tal como *N*-metilpirrolidinona en una atmósfera inerte a temperatura elevadas de hasta 140 °C hasta 60 horas.

Los compuestos de fórmula (II) pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula (III) por condiciones de deshidratación convencionales, opcionalmente R⁶ puede ser un grupo protector adecuado por ejemplo bencilo o bencilo sustituido.



(III)

Por lo tanto, puede efectuarse deshidratación en condiciones ácidas. Por ejemplo, pueden tratarse compuestos de fórmula (III) con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico (4-6 N) o ácido sulfúrico concentrado, hasta 72 h, opcionalmente en un disolvente orgánico miscibles, tal como acetonitrilo, opcionalmente a temperatura elevadas de hasta 60 °C. Como alternativa, la deshidratación puede ser consecuencia del calentamiento a reflujo de compuestos de fórmula (III) con un ácido orgánico, tal como ácido trifluoroacético o ácido *p*-toluenosulfónico en un disolvente aprótico, tal como tolueno. De otra manera, pueden deshidratarse compuestos de fórmula (III) usando reactivo de Eaton, agitando típicamente a temperatura ambiente durante varias horas, puro o en un disolvente polar, tal como metanol. También puede efectuarse deshidratación tratando un compuesto de fórmula (III) con cloruro de tionilo en un disolvente polar, tal como acetonitrilo.

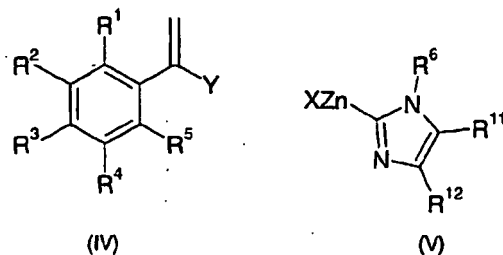
Los compuestos de fórmula (III) pueden usarse para acceder directamente a compuestos de fórmula (I) después de tratamiento con catalizador de Pearlman en un disolvente prótico adecuado, tal como metanol en una atmósfera de hidrógeno, en casos en los que R⁶ es un grupo protector bencilico, se obtendrá un compuesto desprotegido de fórmula (I) cuando R⁶ sea hidrógeno. Como alternativa, compuestos de fórmula (III) en los que R⁶ es un grupo protector, tal como bencilo pueden desprotegerse, deshidratarse y reducirse simultáneamente por hidrogenación en condiciones ácidas. Por ejemplo, después de tratamiento de compuestos de fórmula (III) con una fuente de hidrógeno, tal como formiato amónico en presencia de un ácido, tal como ácido fórmico y paladio al 10% sobre carbono, opcionalmente hasta 72 h, se obtienen compuestos de fórmula (I) en los que R⁶.

Los compuestos de fórmula (II) pueden obtenerse por procedimientos de deshidrohalogenación, conocidos por los expertos, a partir de compuestos de fórmula (III), por ejemplo por cloración convencional seguido de procedimientos de deshidrocloración.

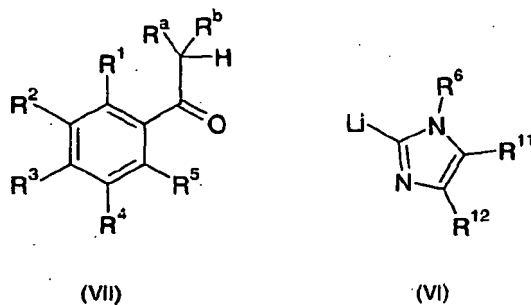
Como alternativa, pueden obtenerse compuestos de fórmula (II) por reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metal de transición, utilizando procedimientos conocidos de la bibliografía. Para estas reacciones, puede ser

necesario proteger el imidazol básico, R^6 pueden incluir opcionalmente un grupo protector adecuado, tal como dietoximetilo. Por lo tanto, pueden acoplarse organocincatos protegidos adecuadamente, tales como compuestos de fórmula (V), en los que X es halo, por ejemplo cloro o bromo, con estirenos adecuadamente sustituidos, tales como compuestos de fórmula (IV), en los que Y es un grupo adecuado para transmetalación, tal como OTf, Cl, Br o I, en presencia de un catalizador de paladio, tal como $Pd(PPh_3)_3$.

La desprotección de compuestos de fórmula (II) en los que R^6 es un grupo protector adecuado, proporciona compuestos de fórmula (II) en los que R^6 es hidrógeno. Por ejemplo, cuando R^6 es dietoximetilo, el tratamiento con un ácido orgánico, tal como ácido trifluoroacético o un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico proporciona el compuesto (II), en el que R^6 es hidrógeno. De forma análoga, la desprotección de compuestos de fórmula (II) en los que R^6 es un grupo protector de resto bencilo pueden efectuarse fácilmente por hidrogenación.

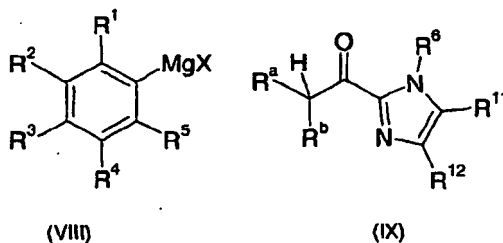


Los compuestos de fórmula (III) en los que R^6 es un grupo protector pueden formarse por adiciones 1,2 de un compuesto organometálico adecuadamente protegido (VI) para dar la cetona correspondiente (VII) cuando sea químicamente posible, por ejemplo en los que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 pueden seleccionarse independientemente entre alquilo, cloro, y R^a y R^b pueden seleccionarse entre alquilo.

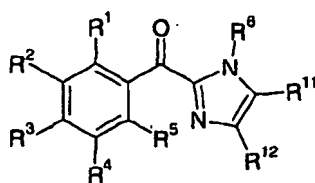


Por ejemplo, el compuesto (VI) puede hacerse reaccionar con la cetona (VII) en un disolvente aprótico, tal como tetrahidrofurano a temperaturas que varía típicamente entre -80 y 0 °C para dar compuestos de fórmula (III), que pueden desprotegerse fácilmente para dar un compuesto de fórmula (III) en los que R^6 es H si se desea.

Pueden utilizarse procedimientos químicos organometálicos alternativos para producir un compuesto de fórmula (III), en el que R^6 es un grupo protector adecuado, tal como bencilo, cuando un compuesto organometálico de fórmula (VIII), en el que X puede ser un halo, por ejemplo cloro o bromo, se añade a una cetona de fórmula (IX) en la que R^6 es a grupo protector.



De forma análoga, también puede accederse a compuestos de fórmula (III) en los que R^6 es opcionalmente un grupo protector adecuado, tal como bencilo, por adición organometálica a una cetona protegida (X), reactivos organometálicos adecuados que incluyen reactivos Grignard y reactivos organolíticos. Por ejemplo, un reactivo Grignard, tal como cloruro de metilmagnesio puede añadirse a una solución del compuesto (X) en un disolvente aprótico anhidro, tal como tetrahidrofurano, tolueno o éter dietílico a $-10-0$ °C durante hasta 4 h para proporcionar compuestos de fórmula (III) en los que R^a y R^b son H.



(X)

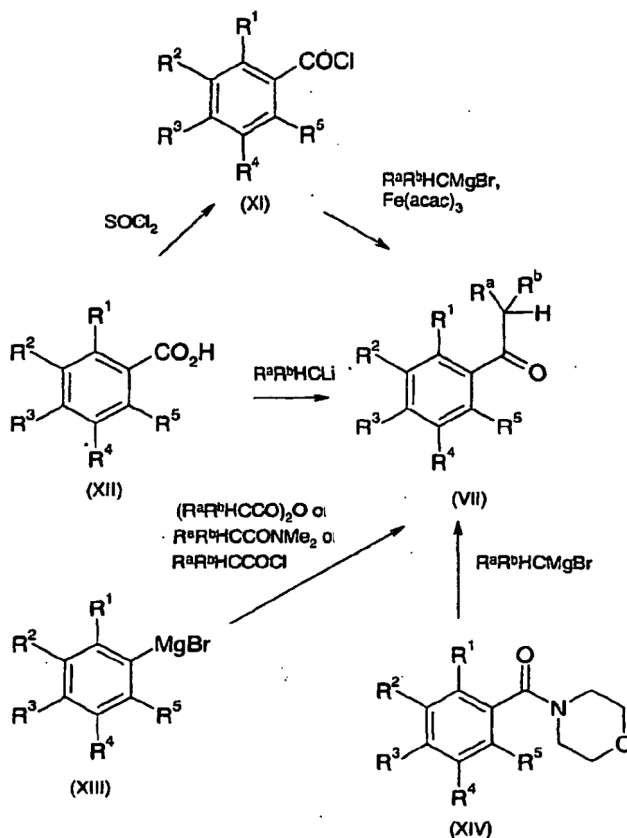
Los compuestos de fórmula (III) en los que R^6 es un grupo protector, tal como bencilo pueden desprotegerse usando condiciones de hidrogenación convencionales, tales como paladio al 10% sobre carbono en un disolvente prótico a temperatura y presión elevadas para dar compuestos desprotegidos de fórmula (III), en los que R^6 es hidrógeno. La desprotección de los compuestos de fórmula (III) de una manera por etapas, antes de deshidratación para producir los compuestos de fórmula (II), permite que los compuestos de fórmula (II) se reduzcan estereoselectivamente para dar los compuestos de fórmula (I) si se desea.

Puede accederse fácilmente a los compuestos de fórmula (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) y (IX) mediante la utilización de los procedimientos de la bibliografía o modificaciones simples de los mismos como emplearía de manera rutinaria un experto en la materia. Por ejemplo, puede prepararse compuestos de (V) agitando un imidazol 1-prottegido con n-butillitio a temperatura reducida, típicamente de -60 a -20 °C seguido de la adición de cloruro de cinc y dejando calentar a temperatura ambiente.

Por ejemplo, el compuesto (VI) puede obtenerse *in situ* por tratamiento de un reactivo de imidazol protegido, con un reactivo de organolitio tal como n-butillitio en un disolvente aprótico tal como tetrahidrofurano a temperaturas reducidas que varían típicamente de -80 a 0 °C. Los grupos protectores adecuados incluyen dietoximetilo.

Por ejemplo, los compuestos de fórmula (IX) pueden sintetizarse por acilación de un imidazol adecuadamente sustituido usando cloruros de ácido. Por lo tanto, el calentamiento durante varias horas de un cloruro de ácido adecuado con un imidazol 1-prottegido en presencia de una base suave tal como trietilamina proporciona compuestos de fórmula (IX).

Los compuestos de fórmula (VII) pueden conseguirse de varias formas. Algunos procedimientos usan precursores simples como los que se detallan a continuación.



5 Los compuestos de fórmula (VII) pueden prepararse mediante la adición de un agente quelante tal como $\text{Fe}(\text{acac})_3$ y un reactivo de Grignard tal como bromuro de metilmagnesio a un cloruro de ácido adecuadamente sustituido (XI) a temperaturas reducidas, típicamente $-20\text{ }^\circ\text{C}$ en un disolvente aprótico adecuado. Los cloruros de ácido (XI) pueden prepararse por la reacción del ácido benzoico correspondiente (XII) con cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo, a temperaturas elevadas, típicamente a $100\text{ }^\circ\text{C}$ durante varias horas.

10 Los compuestos de fórmula (VII) también pueden prepararse por reacción de un ácido anhídrido tal como anhídrido acético, con un reactivo de fenil Grignard (XIII) en un disolvente aprótico. Como alternativa, pueden usarse amidas o cloruros de ácido en lugar del anhídrido de ácido. Los compuestos de fórmula (XIII) pueden formarse *in situ* haciendo reaccionar un derivado de bromobenceno adecuado con limaduras de magnesio un disolvente aprótico anhidro tal como tetrahidrofurano.

De forma análoga, los compuestos de fórmula (VII) pueden prepararse haciendo reaccionar un reactivo de Grignard, por ejemplo, bromuro de metilmagnesio, con una amida, por ejemplo, una benzoilmorfolina adecuadamente sustituida (XIV) a la temperatura de reflujo en un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano.

15 Los compuestos de fórmula (VII) también pueden obtenerse por reacción de un ácido benzoico adecuado (XII) con un reactivo de organolitio, por ejemplo metil litio, a temperaturas reducidas en un disolvente aprótico anhidro tal como tetrahidrofurano.

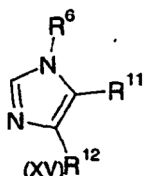
20 Los compuestos de fórmula (VII) pueden obtenerse por acilación de Friedel Crafts de restos de fenilo adecuadamente funcionalizados. Por ejemplo, un reactivo de fenilo funcionalizado puede tratarse con un ácido de Lewis tal como cloruro de aluminio, en presencia de un agente de acilación adecuado, tal como cloruro de acetilo, en un disolvente aprótico tal como diclorometano a temperatura ambiente durante hasta 18 h para dar los compuestos deseados de fórmula (VII).

25 Como alternativa, los compuestos de fórmula (VII) pueden obtenerse en un procedimiento de dos etapas a partir de un halobenceno adecuadamente sustituido, preferentemente bromo o yodo benceno. Por ejemplo, un compuesto de bromobenceno puede transmetalarse con un reactivo organometálico tal como n-butil litio en un disolvente apolar anhidro tal como tetrahidrofurano a temperaturas bajas, por debajo de $-80\text{ }^\circ\text{C}$, seguido de inactivación electrófila con un aldehído para dar el alcohol secundario correspondiente que puede oxidarse en condiciones convencionales, por ejemplo usando peryodinano de Dess Martin, para dar compuestos de fórmula (VII) en la que R^a se selecciona entre H, alquilo C_{1-4} o alquilenofenilo C_{0-4} y $\text{R}^b =$ alquilo C_{1-4} o alquilenofenilo C_{0-4} .

30 Los compuestos de fórmula (VII) también pueden formarse a partir del yoduro de arilo y los ácidos borónicos correspondientes usando química de paladio en una atmósfera de monóxido de carbono. Por lo tanto, el calentamiento de los yoduros de arilo con monóxido de carbono, ácido metilborónico y tetraquis trifenilfosfina paladio proporciona compuestos de fórmula (VII) en la que R^a y R^b son H.

35 Los compuestos de fórmula (VII) pueden experimentar reacciones químicas convencionales y reacciones de interconversión de grupos funcionales conocidas por el experto para dar otros compuestos de fórmula (VII). Por lo tanto, los compuestos de fórmula (VII) pueden clararse usando reactivos convencionales tales como Selectfluor™ y cloruro sódico. Además, los compuestos de halo adecuadamente sustituidos de fórmula (VII) pueden experimentar reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas con paladio convencionales tales como reacciones de Suzuki, Stille, Heck para dar una diversidad de productos convencionales. Por ejemplo; los compuestos de bromo o yodo de fórmula (VII) pueden experimentar reacciones de alquilación y arilación a través de reacciones de acoplamiento de Suzuki después del tratamiento con un organoborano, por ejemplo, trietilborano, en presencia de cloruro de [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) y carbonato potásico en un disolvente aprótico tal como N,N-dimetilformamida para dar compuestos sustituidos con alquilo o arilo de fórmula (VII).

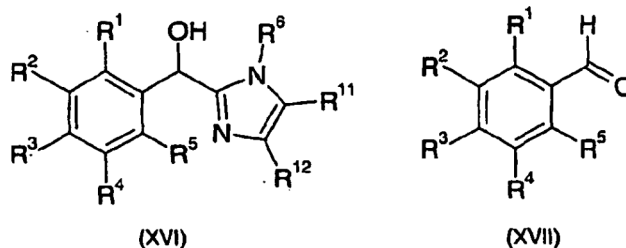
45 Los compuestos de fórmula (X) pueden obtenerse a partir de la reacción de cloruros de ácido de fórmula (XI) e imidazoles de fórmula (XV) en la que R^6 es un grupo protector adecuado en un disolvente aprótico adecuado tal como tolueno o acetonitrilo en presencia de una base suave tal como trietilamina a temperaturas que varían de -10 - $130\text{ }^\circ\text{C}$.



50 Los cloruros de ácido adecuadamente funcionalizados de fórmula (XI) pueden sintetizarse a partir del ácido correspondiente después del tratamiento con cloruro de tionilo a $80\text{ }^\circ\text{C}$ durante 1 hora. Como alternativa, los cloruros de ácido pueden sintetizarse a partir de ácidos carboxílicos después del tratamiento con cloruro de oxalilo en un disolvente aprótico tal como tolueno a temperatura ambiente durante hasta 4 horas. Los ácidos adecuadamente

funcionalizados pueden obtenerse usando procedimientos bibliográficos convencionales disponibles para el experto, de manera que los sustituyentes pueden introducirse por sustitución electrófila o nucleófila o por reacciones de acoplamiento cruzado o por interconversión de grupos funcionales.

- 5 Los compuestos de fórmula (X) también pueden sintetizarse por oxidación de compuestos de fórmula (XVI) con agentes de oxidación adecuados, en la que R^6 es hidrógeno o un grupo protector adecuado.



Una de dichas oxidaciones pueden incluir condiciones de oxidación de Dess Martin. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (X) pueden prepararse por agitación del compuesto correspondiente de fórmula (XVI) a temperatura ambiente con peryodinano de Dess-Martin en un disolvente polar adecuado, tal como diclorometano.

- 10 Los compuestos de fórmula (XVI) pueden formarse por la 1,2-adición de un compuesto organometálico adecuadamente protegido a un aldehído adecuado. De esta manera, la reacción de un compuesto de compuesto organolitio de fórmula (VI) y un aldehído correspondiente de fórmula (XVII) en un disolvente aprótico anhidro tal como tetrahidrofurano a temperaturas que varían de $-80 - 0$ °C proporciona compuestos de fórmula (XVI).

- 15 Debe apreciarse que los precursores para los compuestos de fórmula (I) y compuestos de fórmula (I) pueden experimentar por sí mismos interconversión de grupos funcionales con el fin de liberar compuestos alternativos de fórmula (I). Por ejemplo, los compuestos de fórmula (I) en la que R^6 es hidrógeno pueden hacerse reaccionar con agentes de alquilación de la fórmula L-alquileo $C_{0-2}R^7$, L-alquileo $C_{1-2}OR^7$, L-alquileo $C_{1-2}C(O)R^7$, L-alquileo $C_{1-2}OC(O)R^7$, L-alquileo $C_{1-2}OC(O)OR^7$, L-alquileo $C_{1-2}C(O)OR^7$, L-alquileo $C_{1-2}N(H)C(O)R^7$, L-alquileo $C_{1-2}N(R^7)C(O)R^7$, L-alquileo $C_{1-2}C(O)NHR^7$, L-alquileo $C_{1-2}NHC(O)NR^{15}R^{16}$, L-alquileo $C_{1-2}NR^7C(O)NR^{15}R^{16}$, L-alquileo $C_{1-2}C(O)NR^{15}R^{16}$, L-alquileo $C_{1-2}OC(O)NHR^7$, L-alquileo $C_{1-2}OC(O)NR^{15}R^{16}$, para proporcionar compuestos en los que R^6 es -alquileo $C_{0-2}R^7$, -alquileo $C_{1-2}OR^7$, -alquileo $C_{1-2}C(O)R^7$, -alquileo $C_{1-2}OC(O)R^7$, -alquileo $C_{1-2}OC(O)OR^7$, -alquileo $C_{1-2}C(O)OR^7$, -alquileo $C_{1-2}N(H)C(O)R^7$, -alquileo $C_{1-2}N(R^7)C(O)R^7$, -alquileo $C_{1-2}C(O)NHR^7$, -alquileo $C_{1-2}NHC(O)NR^{15}R^{16}$, -alquileo $C_{1-2}NR^7C(O)NR^{15}R^{16}$, -alquileo $C_{1-2}C(O)NR^{15}R^{16}$, -alquileo $C_{1-2}OC(O)NHR^7$, -alquileo $C_{1-2}OC(O)NR^{15}R^{16}$ L es un grupo saliente adecuado tal como Cl, Br, I, o un sulfonato, tal como trifluorometanosulfonato. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (I) en la que R^6 es hidrógeno pueden hacerse reaccionar con agentes de alquilación en presencia de una base suave tal como carbonato de cesio, carbonato potásico, trietilamina o diisopropililamina, en un disolvente aprótico tal como acetona, 1-metil-2-pirrolidinona, diclorometano, tetrahidrofurano, acetonitrilo o *N,N*-dimetilformamida, opcionalmente en presencia de una sal, tal como yoduro sódico. En general, la reacción de alquilación se desarrollará durante hasta 72 h a temperatura ambiente, opcionalmente la reacción puede calentarse a la temperatura de reflujo o puede someterse a microondas a 200W durante hasta 1 h.

- 35 Los agentes de alquilación de la forma $Cl-CH_2OC(O)R^7$ pueden producirse a partir de la reacción del cloruro de ácido $ClC(O)R^7$ con paraformaldehído en presencia de un ácido de Lewis tal como cloruro de cinc a temperaturas de hasta 80 °C durante 2-3 horas. En condiciones de alquilación, dichos reactivos dan compuestos de fórmula (I) en la que R^6 es $CH_2OC(O)R^7$.

Los agentes de alquilación de la forma $L-CH_2OC(O)R^7$ pueden producirse a partir de la reacción del alcohol HOR^7 con cloroformiato de clorometilo en un disolvente aprótico tal como diclorometano a temperaturas que varían de 0 °C a la temperatura ambiente. En condiciones de alquilación, dichos reactivos dan compuestos de fórmula (I) en la que R^6 es $CH_2OC(O)R^7$.

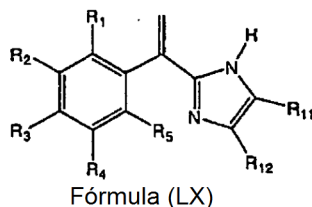
- 40 Los agentes de alquilación de la forma $L-CH_2OC(O)NHR^7$, pueden producirse a partir de la reacción de la amina R^7NH_2 con cloroformiato de clorometilo en un disolvente aprótico tal como diclorometano a temperaturas que varían de -10 °C a la temperatura ambiente. En condiciones de alquilación, dichos reactivos dan compuestos de fórmula (I) en la que R^6 es $CH_2OC(O)NHR^7$.

- 45 Los agentes de alquilación de la forma $L-CH_2OC(O)NR^{15}R^{16}$ pueden producirse a partir de la reacción de la amina $R^{16}R^{15}NH$ con cloroformiato de clorometilo en un disolvente aprótico tal como diclorometano, opcionalmente en presencia de una base suave tal como diisopropililamina a temperaturas que varían de -0 °C a la temperatura ambiente. En condiciones de alquilación, dichos reactivos dan compuestos de fórmula (I) en la que R^6 es $CH_2OC(O)NR^{15}R^{16}$.

- Los compuestos de fórmula (I) en la que R^6 es hidrógeno pueden hacerse reaccionar con agentes de acilación de la fórmula $ClC(O)R^7$, $O[OC(O)R^7]_2$, $ClC(O)OR^7$, $ClC(O)NHR^7$, $ClC(O)NR^{15}R^{16}$, para proporcionar compuestos en los que R^6 es $-C(O)R^7$, $-OC(O)R^7$, $-C(O)OR^7$, $-C(O)NHR^7$, $-C(O)NR^{15}R^{16}$. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (I) en la que R^6 es hidrógeno pueden hacerse reaccionar con agentes de acilación en presencia de una base suave tal como trietilamina o piridina en un disolvente aprótico tal como diclorometano, tetrahidrofurano o acetonitrilo a temperaturas que varían de la temperatura ambiente a 100 °C durante entre 1 y 36 h.
- Es posible formar el agente de acilación $ClC(O)OR^7$ *in situ*. Por lo tanto, un compuesto de fórmula (I) en la que R^6 es hidrógeno puede hacerse reaccionar con fosgeno o difosgeno en un disolvente anhidro, tal como diclorometano o acetonitrilo, en presencia de una base suave, tal como piridina, en presencia de un alcohol R^7OH a temperatura ambiente para dar el compuesto de fórmula (I) en la que R^6 es $C(O)OR^7$.
- Los compuestos de fórmula (I) en la que R^6 es hidrógeno pueden hacerse reaccionar con agentes de fosforilación de la fórmula $Cl-P(=O)[N(R^7)_2(R^7)_2]$ para dar compuestos de fórmula (I) en la que R^6 es $P(=O)[N(R^7)_2(R^7)_2]$. Por ejemplo, reacción con un cloruro de bis(dialquilamino)fosforilo correspondiente, por ejemplo, cloruro de bis(dimetilamino)fosforilo, en un disolvente aprótico tal como diclorometano.
- Los compuestos de fórmula (I) en la que R^6 es hidrógeno pueden hacerse reaccionar con agentes de sililación de la fórmula $Cl-Si(R^7)$ para dar compuestos de fórmula (I) en la que R^6 es $Si(R^7)_3$. Por ejemplo, reacción con un alquilsilano o arilsilano correspondiente, por ejemplo, clorotrimetilsilano, en un disolvente aprótico tal como diclorometano o tetrahidrofurano.
- Los compuestos de fórmula (I) en la que R^6 es hidrógeno pueden hacerse reaccionar con agentes de sulfonilación de la fórmula $Cl-S(=O)_2R^{10}$ para dar compuestos de fórmula (I) en la que R^6 es $S(=O)_2R^{10}$. Por ejemplo, reacción con un cloruro de sulfonilo correspondiente, por ejemplo cloruro de metanosulfonilo en un disolvente aprótico tal como diclorometano, opcionalmente con una base débil tal como trietilamina.
- Los compuestos de fórmula (I) en la que R^6 es hidrógeno pueden hacerse reaccionar con bromuro de cianógeno en un disolvente aprótico tal como diclorometano, opcionalmente con una base débil tal como diisopropiletilamina para dar compuestos de fórmula (I) en la que R^6 es CN.
- Los compuestos de fórmula (III) pueden alquilarse para dar compuestos de fórmula (I) en la que R^9 es alcoxi C_1-C_4 . Por lo tanto, el tratamiento de compuestos de fórmula (III) con una base fuerte tal como hidruro sódico en un disolvente aprótico tal como tetrahidrofurano seguido de la adición de un agente de alquilación proporcionará compuestos de fórmula (I) en la que R^9 es alcoxi C_1-C_4 .
- Los compuestos de fórmula (II) pueden ciclopropanarse para dar compuestos de fórmula (I) en la que R^8 y R^9 juntos forman un anillo de ciclopropilo. Los compuestos de fórmula (II) pueden hacerse reaccionar con una especie carbenoide, CA^dR^e . Por ejemplo, cuando $R^d=R^e=F$, una especie reactiva tal como difluoro(fluorosulfonil)acetato de trimetilsililo (TFDA) puede hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula (II), con un disolvente apolar opcional a temperatura elevada en presencia de fluoruro sódico para producir un producto de fórmula (I) después de la desprotección, en la que el anillo de ciclopropilo está sustituido con flúor.
- Otros procedimientos específicos incluyen tratamiento de cloroformo con una base, preferentemente en condiciones de catálisis de transferencia de fase, termólisis de un precursor organometálico adecuado tal como un trifluorometilo de arilo, triclorometilo o derivado de fenil(trifluorometil)mercurio o tratamiento con un diazoalcano en presencia de un catalizador de metal de transición y tratamiento con un diazoalcano en ausencia de un catalizador de metal de transición seguido de termólisis de la pirazolina intermedia, o generación a partir de un iluro de azufre.
- Además, las personas expertas en la materia conocerán variaciones de, y alternativas a, los procedimientos descritos que permiten la obtención de los compuestos definidos por la fórmula (I).
- También se apreciará por las personas expertas que, dentro de algunos de los procedimientos descritos, el orden de las etapas sintéticas empleadas puede variarse dependerá, entre otros, de factores tales como la naturaleza de otros grupos funcionales presentes en un sustrato particular, la disponibilidad de los intermedios clave y la estrategia de grupo protector (si la hay) que se adopte. Claramente, dichos factores también influirán en la elección del reactivo a usar en dichas etapas sintéticas.
- La persona experta apreciará que los compuestos de la invención podrían fabricarse por procedimientos distintos a los descritos en el presente documento, por adaptación de los procedimientos descritos en el presente documento y/o adaptación de procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo, la técnica descrita en el presente documento, o usando libros de texto convencionales tales como "Comprehensive Organic Transformations - A Guide to Functional Group Transformations", RC Larock, Wiley-VCH (1999 o ediciones posteriores).
- Debe apreciarse que los procedimientos de transformación sintética mencionados en el presente documento son únicamente de ejemplo, y pueden realizarse en varias secuencias diferentes con el fin de que los compuestos deseados puedan prepararse de forma eficaz. El químico experto empleará su criterio y experiencia para conseguir la secuencia de reacciones más eficaz para la síntesis de un compuesto diana dado.

Otros ejemplos de grupos de reemplazo de acuerdo con los ejemplos anteriores y ejemplos de otros tipos de profármacos pueden encontrarse en las referencias mencionadas anteriormente.

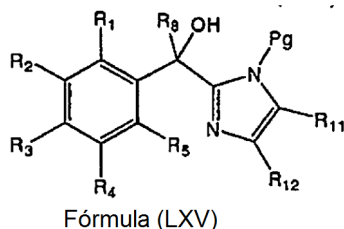
La presente invención también se refiere a intermedios de la siguiente fórmula (LX):



5 en la que:

R¹ - R¹², R^a, R^b y n son todos como se han definido para la fórmula (I) anterior o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Con respecto a la fórmula (LX), adecuadamente R¹ y R² se seleccionan entre alquilo C₁₋₄ y R³, R⁴ y R⁵ son hidrógeno.

La presente invención también se refiere a intermedios de la siguiente fórmula (LXV):

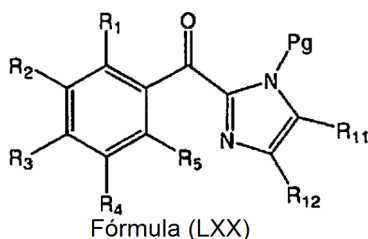


10

en la que:

R¹ - R¹², R^a, R^b y n son todos como se han definido para la fórmula (I) anterior y en la que Pg es un grupo protector químico o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Con respecto a la fórmula (LXV), adecuadamente R¹ y R² se seleccionan entre alquilo C₁₋₄ y R³, R⁴ y R⁶ son hidrógeno.

15 La presente invención también se refiere a intermedios de la siguiente fórmula (LXX):



en la que:

20 R¹ - R¹², R^a, R^b y n son todos como se han definido para la fórmula (I) anterior y en la que Pg es un grupo protector químico o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Con respecto a la fórmula (LXX), adecuadamente R¹ y R² se seleccionan entre alquilo C₁₋₄ y R³, R⁴ y R⁵ son hidrógeno.

Se entenderá que a lo largo de la solicitud, todas las referencias a la fórmula (I) se aplican igualmente a compuestos de las fórmulas (LX), (LXV) y (LXX) anteriores.

Además, se entenderá que todos los grupos adecuados y preferencias aplicadas a R¹ - R¹², R^a, R^b y n para la fórmula (I) se aplican igualmente a compuestos de las fórmulas (LX), (LXV) y (LXX) anteriores.

25 Por último, ciertos compuestos de fórmula (I) pueden actuar por sí mismos como intermedios en la preparación de otros compuestos de fórmula (I).

Un experto en la materia entendería que Pg en las fórmulas (LX), (LXV) y (LXX) anteriores puede representar una

amplia variedad de grupos protectores posibles, y el grupo específico necesario dependerá de los compuestos finales a preparar y puede seleccionarse fácilmente por un experto en la materia. Los grupos protectores preferidos incluyen bencilo, para-metoxibencilo, alilo, trilito o 1,1-dietoximetilo, preferentemente bencilo.

5 La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato farmacéutico aceptable de cualquier entidad, junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, que puede adaptarse para su administración oral, parenteral o tópica.

10 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración de compuestos de la presente invención y procedimientos para su preparación serán fácilmente evidentes para los expertos en la materia. Dichas composiciones y procedimientos para su preparación pueden encontrarse, por ejemplo, en "Remington Pharmaceutical Sciences", 19ª Edición (Mack Publishing Company, 1995).

15 Los compuestos de la invención destinados a uso farmacéutico pueden administrarse como productos cristalinos o amorfos. Pueden obtenerse, por ejemplo, como tapones sólidos, polvos o películas por procedimientos tales como precipitación, cristalización, secado por congelación o secado por pulverización o secado por evaporación. Puede usarse secado por microondas o radiofrecuencia con este fin.

20 Los procedimientos por los que pueden administrarse los compuestos incluyen la administración oral mediante cápsulas, bolos, comprimidos, polvos, grageas, masticables, multi- y nanoparticulados, geles, soluciones sólidas, películas, pulverizaciones o formulaciones líquidas. Las formas líquidas incluyen suspensiones, soluciones, jarabes, pociones y elixires. Dichas formulaciones pueden emplearse como cargas en cápsulas blandas o duras y típicamente comprenden un vehículo, por ejemplo, agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa o un aceite adecuado, y uno o más agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión. También pueden prepararse formulaciones líquidas por reconstitución de un sólido, por ejemplo, a partir de un sobrecito. Las pociones orales se preparan comúnmente disolviendo o suspendiendo el principio activo en un medio adecuado.

25 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en solitario o en combinación con uno o más compuestos distintos de la invención, o en combinación con uno o más fármacos distintos (o como cualquier combinación de los mismos). Los compuestos pueden administrarse en solitario o en una formulación apropiada para el uso específico previsto, la especie particular de mamífero huésped que se trate y el parásito implicado. En general, se administrarán como una formulación junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

30 El término "excipiente" se usa en la presente memoria para describir cualquier ingrediente distinto del compuesto o compuestos de la invención. La elección de excipiente dependerá en gran medida de factores tales como el modo de administración particular, el efecto del excipiente sobre la solubilidad y estabilidad y la naturaleza de la forma de dosificación.

35 Por lo tanto, pueden prepararse composiciones útiles para administración oral mezclando el principio activo con un diluyente finamente dividido y/o agente disgregante y/o aglutinante y/o lubricante, etc. adecuado. Otros ingredientes posibles incluyen antioxidantes, colorantes, agentes saporíferos, conservantes y agentes de enmascaramiento del sabor.

40 Para formas de dosificación orales, dependiendo de la dosis, el fármaco puede componer del 1% en peso al 80% en peso de la forma de dosificación, más típicamente del 5% en peso al 60% en peso de la forma de dosificación. Los ejemplos de disgregantes incluyen almidón glicolato sódico, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa cálcica, croscarmelosa sódica, crospovidona, polivinilpirrolidona, metil celulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropil celulosa sustituida con alquilo inferior, almidón, almidón pregelatinizado y alginato sódico. En general, el disgregante comprenderá del 1% en peso al 25% en peso, preferentemente del 5% en peso al 20% en peso de la forma de dosificación.

45 Los aglutinantes se usan generalmente para conferir cualidades cohesivas a una formulación de comprimidos. Los aglutinantes adecuados incluyen celulosa microcristalina, gelatina, azúcares, polietilenglicol, gomas naturales y sintéticas, polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. Los ejemplos de diluyentes incluyen lactosa (monohidrato, monohidrato secada por pulverización, anhidra y similares), manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, celulosa microcristalina, almidón y fosfato cálcico dibásico dihidrato.

50 Las formulaciones orales también pueden comprender opcionalmente agentes tensioactivos tales como lauril sulfato sódico y polisorbato 80, y emolientes tales como dióxido de silicio y talco. Cuando están presentes, los agentes tensioactivos pueden comprender del 0,2% en peso al 5% en peso del comprimido, y los emolientes pueden comprender del 0,2% en peso al 1% en peso del comprimido.

55 Los lubricantes incluyen estearato de magnesio, estearato cálcico, estearato de cinc, estearil fumarato sódico y mezclas de estearato de magnesio con lauril sulfato sódico. Los lubricantes comprenden en general del 0,25% en peso al 10% en peso, preferentemente del 0,5% en peso al 3% en peso del comprimido.

Los comprimidos ejemplares contienen hasta aproximadamente el 80% de fármaco, de aproximadamente el 10% en

peso a aproximadamente el 90% en peso de aglutinante, de aproximadamente el 0% en peso a aproximadamente el 85% en peso de diluyente, de aproximadamente el 2% en peso a aproximadamente el 10% en peso de disgregante y de aproximadamente el 0,25% en peso a aproximadamente el 10% en peso de lubricante.

5 La formulación de comprimidos se analiza en "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1" por H. Lieberman y L. Lachman, Marcel Dekker, N.Y., 1980 (ISBN 0-8247-6918-X).

Los compuestos pueden administrarse tópicamente en la piel o mucosa, es decir, dérmicamente o transdérmicamente. Este es un procedimiento de administración preferido y, como tal, es deseable para desarrollar compuestos activos que sean particularmente apropiados para dichas formulaciones. Las formulaciones típicas para este fin incluyen la unción dorsal continua, unción dorsal puntual, baño, pulverización, mousse, champú, formulación en polvo, geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, pomadas, polvos de uso externo, vendajes, espumas, películas, parches cutáneos, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendas y microemulsiones. También pueden usarse liposomas. Los vehículos típicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Pueden incorporarse potenciadores de la penetración —véase, por ejemplo, J Pharm Sci, 88 (10), 955-958 por Finin y Morgan (octubre de 1999). Las formulaciones para unción dorsal continua o unción dorsal puntual pueden prepararse disolviendo el principio activo en un vehículo transportador líquido aceptable tal como butil digol, parafina líquida o un éster no volátil, opcionalmente con la adición de un componente volátil tal como propan-2-ol. Como alternativa, pueden prepararse formulaciones de unción dorsal continua, unción dorsal puntual o pulverización por encapsulación, para dejar un resto de agente activo en la superficie del animal, y este efecto puede asegurar que los compuestos de fórmula (I) tengan una persistencia de acción aumentada y sean más duraderos, por ejemplo, pueden ser más resistentes al agua.

Pueden añadirse agentes a las formulaciones de la presente invención para mejorar la persistencia de dichas formulaciones en la superficie del animal al que se aplican, por ejemplo, para mejorar su persistencia en el pelaje del animal. Se prefiere particularmente incluir dichos agentes en una formulación que se va a aplicar como formulación de unción dorsal continua o unción dorsal puntual. Son ejemplos de dichos agentes copolímeros acrílicos y, en particular, copolímeros acrílicos fluorados. Un reactivo adecuado particular es Foraperle™ (Redline Products Inc, Texas, Estados Unidos).

Ciertas formulaciones tópicas pueden incluir aditivos de mal sabor para minimizar la exposición oral accidental.

Pueden prepararse formulaciones inyectables en forma de una solución estéril que puede contener otras sustancias, por ejemplo, suficientes sales o glucosa para hacer que la solución sea isotónica con la sangre. Los vehículos líquidos aceptables incluyen aceites vegetales tales como aceite de sésamo, glicéridos tales como triacetina, ésteres tales como benzoato de bencilo, miristato de isopropilo y derivados de ácido graso de propilenglicol, así como disolventes orgánicos tales como pirrolidin-2-ona y glicerol formal. Las formulaciones se preparan disolviendo o suspendiendo el principio activo en el vehículo líquido, de modo que la formulación final contiene del 0,01 al 10% en peso del principio activo.

Como alternativa, los compuestos pueden administrarse por vía parenteral, o por inyección directamente en el torrente sanguíneo, músculo o en un órgano interno. Los medios adecuados para la administración parenteral incluyen las vías intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular y subcutánea. Los dispositivos adecuados para administración parenteral incluyen inyectores con aguja (incluyendo microaguja), inyectores sin aguja y técnicas de infusión. Las formulaciones parenterales son típicamente soluciones acuosas que pueden contener excipientes tales como sales, carbohidratos y agentes tamponantes (preferentemente a un pH de 3 a 9) pero, para algunas aplicaciones, pueden formularse más convenientemente como una solución no acuosa estéril o como una forma seca en polvo a usar junto con un vehículo adecuado tal como agua apirógena estéril. La preparación de formulaciones parenterales en condiciones estériles, por ejemplo, por liofilización, puede lograrse fácilmente usando técnicas farmacéuticas convencionales bien conocidas por los expertos en la materia. La solubilidad de los compuestos de fórmula (I) usados en la preparación de soluciones parenterales puede aumentarse mediante el uso de técnicas de formulación apropiadas, tales como la incorporación de agentes potenciadores de la solubilidad.

Dichas formulaciones se preparan de una forma convencional de acuerdo con la práctica médica o veterinaria convencional.

50 Estas formulaciones variarán con respecto al peso de compuesto activo contenido en las mismas, dependiendo de la especie de animal huésped a tratar, la gravedad y tipo de infección y el peso corporal del huésped. Para la administración parenteral, tópica y oral, son intervalos de dosis típicos del principio activo de 0,01 a 100 mg/kg de peso corporal del animal. Preferentemente, el intervalo es de 0,1 a 10 mg por kg.

Las formulaciones pueden ser de liberación inmediata y/o controlada modificada. Las formulaciones de liberación controlada incluyen formulaciones de liberación modificada incluyendo liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida o programada. Se describen formulaciones de liberación modificada adecuadas para los fines de la invención en la patente de Estados Unidos N° 6.106.864. Se encontrarán detalles de otras tecnologías de liberación adecuadas tales como dispersiones de alta energía y partículas osmóticas y revestidas en Verma et al.,

Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14 (2001). El uso de goma de mascar para conseguir una liberación controlada se describe en el documento WO 00/35298. Como alternativa, los compuestos de la invención pueden formularse como un sólido, semisólido o líquido tixotrópico para su administración como un depósito de liberación prolongada implantado que proporciona la liberación modificada del compuesto activo. Los ejemplos de dichas formulaciones incluyen endoprótesis revestidas con fármaco y microesferas de PGLA.

Como alternativa, los compuestos pueden administrarse a un animal no humano con el pienso y, con este fin, puede prepararse un aditivo alimentario concentrado o premezcla para mezclarlo con el pienso normal del animal.

Todos las dispersiones acuosas o emulsiones o mezclas de pulverización mencionadas anteriormente pueden aplicarse, por ejemplo, a cultivos por cualquier medio adecuado, principalmente por pulverización, a tasas que generalmente son del orden de aproximadamente 100 a aproximadamente 1.200 litros de mezcla de pulverización por hectárea, pero que pueden ser superiores o inferiores (por ejemplo, volumen reducido o ultrarreducido) dependiendo de la necesidad o de la técnica de aplicación. Los compuestos o composiciones de acuerdo con la invención se aplican convenientemente a la vegetación y, en particular, a raíces u hojas que tienen plagas que eliminar. Otro procedimiento de aplicación de los compuestos o composiciones de acuerdo con la invención es por quimigación, es decir, la adición de una formulación que contiene el principio activo al agua de riego. Este riego puede ser riego por aspersión para pesticidas foliares o puede ser riego por superficie o riego subterráneo para pesticidas sistémicos o del suelo.

Las suspensiones concentradas, que pueden aplicarse por ejemplo por pulverización, se preparan de modo que se produzca un producto fluido estable que no se asiente (molienda fina) y habitualmente contienen de aproximadamente el 10 a aproximadamente el 75% en peso de principio activo, de aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 30% de agentes tensioactivos, de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 10% de agentes tixotrópicos, de aproximadamente el 0 a aproximadamente el 30% de aditivos adecuados, tales como agentes antiespumantes, inhibidores de la corrosión, estabilizantes, agentes penetrantes, adhesivos y, como el vehículo, agua o un líquido orgánico en el que el principio activo sea poco soluble o insoluble. Algunos sólidos orgánicos o sales inorgánicas pueden disolverse en el vehículo para ayudar a prevenir el asentamiento o como anticongelantes para el agua.

Los polvos humectables (o polvo para pulverización) se preparan habitualmente de modo que contienen de aproximadamente el 10 a aproximadamente el 80% en peso de principio activo, de aproximadamente el 20 a aproximadamente el 90% de un vehículo sólido, de aproximadamente el 0 a aproximadamente el 5% de un agente humectante, de aproximadamente el 3 a aproximadamente el 10% de un agente dispersante y, cuando sea necesario, de aproximadamente el 0 a aproximadamente el 80% de uno o más estabilizantes y/u otros aditivos, tales como agentes de penetración, adhesivos, agentes antiapelmazamiento, colorantes o similares. Para obtener estos polvos humectables, el principio o principios activos se mezclan minuciosamente en una mezcladora adecuada con sustancias adicionales que pueden impregnarse sobre la carga porosa y se muelen usando un molino u otra trituradora adecuada. Esto produce polvos humectables, cuya humectabilidad y facilidad de suspensión son ventajosas. Pueden suspenderse en agua para dar cualquier concentración deseada y esta suspensión puede emplearse muy ventajosamente en particular para su aplicación al follaje de las plantas.

Los "gránulos dispersables en agua (WG)" (gránulos que pueden dispersarse fácilmente en agua) tienen composiciones que están sustancialmente próximas a la de los polvos humectables. Pueden prepararse por granulación de formulaciones descritas para los polvos humectables, por una vía en húmedo (poniendo en contacto el principio activo finamente dividido con la carga inerte y un poco de agua, por ejemplo, del 1 al 20% en peso, o con una solución acuosa de un agente dispersante o aglutinante, seguido de secado y tamizado), o por una vía en seco (compactación seguida de molienda y tamizado).

Dependiendo del procedimiento de aplicación o de la naturaleza de la composición o uso de la misma, las tasas y concentraciones de las composiciones formuladas pueden variar de acuerdo con los mismos. Hablando en general, las composiciones para su aplicación para controlar artrópodos, nematodos de plantas, plagas de helmintos o protozoos contienen habitualmente de aproximadamente el 0,00001% a aproximadamente el 95%, más particularmente de aproximadamente el 0,0005% a aproximadamente el 50% en peso de uno o más compuestos de fórmula (I), o sales pesticidamente aceptables de los mismos, o de principios activos totales (es decir, el compuesto de fórmula (I), o una sal pesticidamente aceptable del mismo, junto con: otras sustancias tóxicas para artrópodos o nematodos de plantas, antihelmínticos, anticoccidiales, sinérgicos, oligoelementos o estabilizantes). Las composiciones reales empleadas y su tasa de aplicación se seleccionarán para conseguir el efecto o efectos deseados por el granjero, ganadero, médico o veterinario, operario de control de plagas u otro experto en la materia.

Los compuestos de la invención pueden combinarse con entidades macromoleculares solubles, tales como ciclodextrina, y derivados adecuados de la misma, o polímeros que contienen polietilenglicol, para mejorar su solubilidad, velocidad de disolución, enmascaramiento del sabor, biodisponibilidad y/o estabilidad para su uso en cualquiera de los modos de administración mencionados anteriormente.

Generalmente se encuentra que los complejos de fármaco-ciclodextrina, por ejemplo, son útiles para la mayoría de formas de dosificación y vías de administración. Pueden usarse tanto complejos de inclusión como complejos que no

sean de inclusión. Como alternativa a la formación directa de complejos con el fármaco, la ciclodextrina puede usarse como un aditivo auxiliar, es decir, como vehículo, diluyente o solubilizante. Se usan más comúnmente para estos fines alfa-, beta- y gamma-ciclodextrinas, pudiendo encontrarse ejemplos de las mismas en las solicitudes de patente internacional n° WO 91/11172, WO 94/02518 y WO 98/55148.

5 Los compuestos de la invención también pueden mezclarse con uno o más compuestos o agentes biológicamente activos, incluyendo insecticidas, acaricidas, antihelmínticos, fungicidas, nematocidas, antiprotozoarios, bactericidas, reguladores del crecimiento, bacterias entomopatógenas, virus u hongos, para formar un pesticida multicomponente que proporcione un espectro aún más amplio de utilidad farmacéutica, veterinaria o agrícola. Por lo tanto, la presente
10 invención también se refiere a una composición que comprende una cantidad biológicamente eficaz de compuestos de la invención y una cantidad eficaz de al menos un compuesto o agente biológicamente activo adicional, y puede comprender además uno o más de un tensioactivo, un diluyente sólido o un diluyente líquido. Los compuestos activos adicionales específicos incluyen los descritos en la solicitud de patente internacional n° WOO 2005/090313, en las páginas 39 a 44.

15 Puede ser deseable administrar una combinación de compuestos activos, por ejemplo, con el fin de tratar una enfermedad o afección particular, y se incluye en el alcance de la presente invención que dos o más composiciones farmacéuticas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de acuerdo con la invención, pueden combinarse convenientemente en forma de un kit adecuado para la coadministración de las composiciones.

20 Por lo tanto, el kit de la invención comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la invención, y medios para conservar por separado dichas composiciones, tales como un recipiente, frasco dividido o paquete de papel de aluminio dividido. Un ejemplo de dicho kit es el envase tipo blíster conocido usado para el envasado de comprimidos, cápsulas y similares.

25 El kit de la invención es particularmente adecuado para administrar diferentes formas de dosificación, por ejemplo, orales y parenterales, para administrar las distintas composiciones a diferentes intervalos de dosificación, o para valorar las distintas composiciones entre sí. Para contribuir a la conformidad, el kit comprende típicamente instrucciones para su administración y puede proporcionarse con un denominado recordatorio.

Los compuestos de la invención, es decir, los de fórmula (I), poseen actividad parasiticida en seres humanos, animales, insectos y plantas. Son particularmente útiles en el tratamiento de ectoparásitos.

30 Esta invención también se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato farmacéuticamente aceptable de cualquier entidad, o una composición farmacéutica que contiene cualquiera de los anteriores, para su uso como un medicamento.

Un aspecto adicional de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato farmacéuticamente aceptable de cualquier entidad, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infestación parasitaria.

35 En una realización la presente invención es útil para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infestación parasitaria en seres humanos.

En una realización, la presente invención es útil para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infestación parasitaria en animales.

En una realización, la presente invención es útil para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infestación parasitaria en insectos.

40 En una realización, la presente invención es útil para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infestación parasitaria en plantas.

45 Un aspecto adicional más de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato farmacéutico aceptable de cualquier entidad, o una composición farmacéutica que contiene cualquiera de los anteriores, para su uso en el tratamiento de una infestación parasitaria en un mamífero.

Un aspecto adicional más de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato farmacéuticamente aceptable de cualquier entidad, o una composición farmacéutica que contiene cualquiera de los anteriores, para su uso en la prevención de una infestación parasitaria en un mamífero.

50 En otra realización más, la presente invención también se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato farmacéuticamente aceptable de cualquier entidad, o una composición farmacéutica que contiene cualquiera de lo anterior, para su uso en el control de la transmisión de enfermedades en un mamífero.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula general (I), o una

sal pesticidamente aceptable del mismo, para su uso en el control de artrópodos, nematodos de plantas o plagas de helmintos en un lugar.

Para evitar dudas, las referencias en el presente documento a "tratamiento", como se usa en el presente documento, incluyen referencias a un tratamiento curativo, paliativo y profiláctico, las referencias a "control" (de parásitos y/o plagas, etc.) incluyen destruir, repeler, expulsar, incapacitar, disuadir, eliminar, aliviar, minimizar y erradicar.

Los compuestos de la invención tienen utilidad en el control de plagas de artrópodos. En particular, pueden usarse en los campos de la medicina veterinaria, el alojamiento de ganado y el mantenimiento de la salud pública: contra artrópodos que son parásitos internos o externos de vertebrados, particularmente vertebrados de sangre caliente, incluyendo seres humanos y animales domésticos tales como perros, gatos, ganado bovino, ovejas, cabras, equinos, porcinos, aves de corral y peces, por ejemplo, Acarina, incluyendo garrapatas (*Ixodes* spp., *Boophilus* spp., por ejemplo, *Boophilus microplus*, *Amblyomma* spp., *Hyalomma* spp., *Rhipicephalus* spp., por ejemplo, *Rhipicephalus appendiculatus*, *Haemaphysalis* spp., *Dermacentor* spp., *Omithodorus* spp. (por ejemplo, *Omithodorus moubata*), ácaros (por ejemplo, *Damalinia* spp., *Dermanyssus gallinae*, *Sarcoptes* spp., por ejemplo, *Sarcoptes scabiei*, *Psoroptes* spp., *Chorioptes* spp., *Demodex* spp., *Eutrombicula* spp.), plagas de artrópodos adicionales específicos incluyen los descritos en la solicitud de patente internacional n° WO 2005/090313; Diptera (*Aedes* spp., *Anopheles* spp., *Muscidae* spp., por ejemplo, *Stomoxys calcitrans* y *Haematobia irritans*, *Hypoderma* spp., *Gastrophilus* spp., *Simulium* spp.); Hemiptera (por ejemplo, *Triatoma* spp.); Phthiraptera (por ejemplo, *Damalinia* spp., *Linognathus* spp.); Siphonaptera (por ejemplo, *Ctenocephalides* spp.); Dictyoptera (por ejemplo, *Periplaneta* spp., *Blattella* spp.) e Hymenoptera (por ejemplo, *Monomorium pharaonis*). Los compuestos de la presente invención también tienen utilidad en el campo del control de plagas vegetales, plagas que habitan en el suelo y otras plagas ambientales.

La presente invención es particularmente útil en el control de plagas de artrópodos en mamíferos, en particular seres humanos y animales. Preferentemente, esta invención es útil en el control de plagas de artrópodos en animales, que incluyen ganado tal como ganado bovino, ovejas, cabras, equinos, porcinos y animales de compañía tales como perros y gatos.

Los compuestos de la invención son de un valor particular en el control de artrópodos que son perjudiciales para, o que propagan o actúan como vectores de enfermedades en seres humanos y animales domésticos, por ejemplo, los mencionados anteriormente en el presente documento y, más especialmente, en el control de garrapatas, ácaros, piojos, pulgas, mosquitos y moscas mordedoras, molestas y causantes de miasis. Son particularmente útiles en el control de artrópodos que están presentes en el interior de animales huéspedes domésticos o que se alimentan en o sobre la piel o chupan la sangre del animal, fin para el cual se pueden administrar por vía oral, por vía parenteral, por vía percutánea o tópicamente.

Los compuestos de la invención son valiosos para el tratamiento y control de las diversas fases del ciclo de vida de los parásitos, incluyendo las fases de huevo, ninfa, larva, juvenil y adulto.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula general (I), o una sal pesticidamente aceptable del mismo, para su uso en el control de plagas de artrópodos de insectos. Los compuestos de la presente invención también pueden usarse para el tratamiento de infecciones causadas por ácaros, y en particular ácaros del género *Varroa*. En particular, los compuestos de la presente invención también pueden usarse para el tratamiento de la infección por ácaros del género *Varroa* en abejas.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula general (I), o una sal pesticidamente aceptable del mismo, para su uso en el control de plagas de artrópodos de plantas. Los compuestos de la invención también tienen utilidad en el control de plagas de artrópodos de plantas. El compuesto activo se aplica generalmente en el lugar en el que se va a controlar la infestación por artrópodos a una tasa de aproximadamente 0,005 kg a aproximadamente 25 kg de compuesto activo por hectárea (ha) del lugar tratado, preferentemente de 0,02 a 2 kg/ha. En condiciones ideales, dependiendo de la plaga a controlar, una tasa inferior puede ofrecer una protección adecuada. Por otro lado, las condiciones climáticas adversas y otros factores pueden requerir que el principio activo se use en mayores proporciones. Para la aplicación foliar, puede usarse una tasa de 0,01 a 1 kg/ha. Preferentemente, el lugar es la superficie vegetal o el suelo alrededor de la planta a tratar.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula general (I), o una sal pesticidamente aceptable del mismo, para su uso en la protección de madera. Los compuestos de la presente invención también son valiosos en la protección de madera (sin talar, derribada, transformada, almacenada o estructural) del ataque por moscas de sierra o escarabajos o termitas. Tienen aplicaciones en la protección de productos almacenados tales como granos, frutas, frutos secos, especias y tabaco, ya sean enteros, molidos o combinados en productos, del ataque de polillas, escarabajos y ácaros. También se protegen productos animales almacenados tales como pieles, pelo, lana y plumas en forma natural o transformada (por ejemplo, como alfombras o tejidos) del ataque de polillas y escarabajos; también carne y pescado almacenado del ataque de escarabajos, ácaros y moscas. Las composiciones líquidas o sólidas para su aplicación tópicamente a la madera, productos almacenados o artículos domésticos contienen habitualmente de aproximadamente el 0,00005% a aproximadamente el 90%, más particularmente de aproximadamente el 0,001% a aproximadamente el 10% en peso de uno o más compuestos de fórmula (I), o sales pesticidamente aceptables de los mismos.

Las composiciones líquidas de la presente invención pueden usarse, además de las aplicaciones de uso agrícola normales, por ejemplo, para tratar sustratos o sitios infestados o susceptibles de infestación por artrópodos (u otras plagas controladas por compuestos de la presente invención) incluyendo locales, áreas de almacenamiento o procesamiento exteriores o interiores, recipientes o equipos o agua corriente o estancada.

- 5 La presente invención también se refiere a un compuesto de fórmula (I), o a una sal veterinariamente aceptable, para su uso en la limpieza de animales en buen estado de salud. El propósito de dicha limpieza es reducir o eliminar la infestación de seres humanos con parásitos que pueda llevar el animal y mejorar el entorno en el que habitan los seres humanos.

- 10 La actividad biológica de los compuestos se ensayó usando uno o más de los procedimientos de ensayo resumidos a continuación.

Ensayo de garrapatas *in vitro*

- 15 La aplicación de agonistas de octopamina a acáridos, por ejemplo, garrapatas, causa distintos cambios conductuales en comparación con garrapatas de control sin tratar. Las garrapatas tratadas se vuelven inquietas y se mueven constantemente, lo que evita que las garrapatas se prendan a y se alimenten en un animal huésped al que se ha aplicado el compuesto. El comportamiento normal de las garrapatas es el de permanecer inmóviles cuando se eliminan todos los demás estímulos externos. La inquietud y el movimiento pueden medirse *in vitro* en el laboratorio para predecir la eficacia y la potencia *in vivo*.

El ensayo se procesó usando *Rhipicephalus sanguineus* sin alimentar (garrapata marrón del perro) y viales de vidrio previamente revestidos con un área superficial interna de 34 cm². Cada compuesto se ensayó por duplicado.

- 20 El compuesto (345 µg) se disolvió en alcohol isopropílico (500 µl) y se administró a cada vial. Los viales se pusieron en un rodillo basculante en una campana de humos durante 2 horas para permitir que el alcohol isopropílico se evapore, dando una concentración de compuesto para cada vial de 10 µg/cm². Se añadieron cinco *R. sanguineus* (macho y hembra) a cada vial revestido y el vial se cerró herméticamente con un tapón firme de lana de algodón. Después, los viales se mantuvieron sin alteraciones en la poyata a temperatura ambiente. Las observaciones y registros de actividad se tomaron a las 24, 48 y 72 horas después de la adición de garrapatas a los viales. El valor de DE₁₀₀ se determinó como la menor dosis a la que se observaba que las cinco garrapatas se movían alrededor del interior del vial.

Actividad de octopamina

- 30 Un experto en la materia podría determinar la actividad agonista de compuestos contra receptores de octopamina de insectos expresados en células CHO adaptando los procedimientos descritos en B. Maqueira, H. Chatwin, P. D. Evans, J. Neurochemistry, 2005, 94, 2, 547. La actividad del compuesto puede medirse como un aumento en el AMPc por diversos procedimientos conocidos por un experto en la materia, y puede registrarse como %Vmáx (Vmáx = respuesta de octopamina máxima) y CE₅₀.

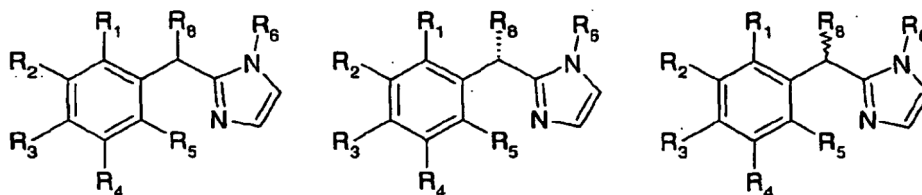
Actividad adrenérgica

- 35 Las técnicas de los procedimientos de la bibliografía se adaptaron simplemente, como podía realizarse fácilmente por un experto en la materia, para determinar la actividad α2 adrenérgica de los compuestos. Los procedimientos adecuados incluyen los descritos en J. J. Meana, F. Barturen, J. A. Garcia-Sevilla, Journal Neurochemistry, 1989, 1210; y D. J. Loftus, J. M. Stolk, D. C. U'Pritchard, Life Sciences, 1984, 35, 610.

Ejemplos

- 40 Los siguientes Ejemplos ilustran la preparación de compuestos de fórmula (I)

En los siguientes Ejemplos, se representan estructuras como las que se indican a continuación:



- 45 A menos que se especifique lo contrario, los enlaces con forma de cuña y punteados indican la estereoquímica específica como se han trazado en este centro quiral, un enlace ondulado indica que se desconoce la estereoquímica específica pero el compuesto es un estereoisómero simple en este centro quiral. Los enlaces rectos que sales de un centro quiral indican que los estereoisómeros no están resueltos y está presente una mezcla de

estereoisómeros.

Cuando la fuente de un precursor simple no se especifica, estos compuestos pueden obtenerse a partir de proveedores comerciales o de acuerdo con los procedimientos de la bibliografía. Lo siguiente es una lista de proveedores comerciales para dichos compuestos:

- 5 Sigma-Aldrich, P O Box 14508, St. Louis, MO, 63178, E.E.U.U.
Lancaster Synthesis Ltd., Newgate, White Lund, Morecambe Lancashire, LA3 3BN, RU
Maybridge, Trevillet, Tintagel, Cornwall, PL34 OHW, RU
Fluorochem Ltd., Wesley Street, Old Glossop, Derbyshire, SK13 7RY, RU
ASDI Inc, 601 Interchange Blvd., Newark, DE, 19711, EE.UU.
- 10 Alfa Aesar, 26 Parkridge Road, Ward Hill, MA, 01835, EE.UU
Blonet Research Ltd., Highfield Industrial Estate, Camelford, Cornwall, PL32 9QZ, RU
Acros Organics, Janssens Pharmaceuticaaan 3A, Geel, 2440, Bélgica
Apin Chemicals Ltd., 3D Milton Park, Abingdon, Oxfordshire, OX14 4RU, RU
Pfaltz & Bauer, Inc., 172 East Aurora Street, Waterbury, CT 06708, EE.UU
- 15 Trans World Chemicals, Inc., 14674 Southlawn Lane, Rockville, MD 20850, EE.UU
Peakdale Molecular Ltd., Peakdale Science Park, Sheffield Road, Chapel-en-le-Frith, High Peak, SK23 OPG, RU
TCI America, 9211 N. Harborgate Street, Portland, OR 97203, EE.UU
Fluka Chemie GmbH, Industriestrasse 25, P.O. Box 260, CH-9471 Buchs, Suiza
- 20 JRD Fluorochemicals Ltd., Unit 11, Mole Business Park, Leatherhead, Surrey, KT22 7BA, RU

Instrumentos usados

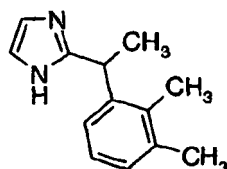
En los siguientes detalles experimentales, se obtuvieron datos espectrales de resonancia magnética nuclear usando espectrómetros varían Inova 300, varían Inova 400, varían Mercury 400, varían Unityplus 400, Bruker AC 300 MHz, Bruker AM 250 MHz o varían T60 MHz, los desplazamientos químicos observados fueron coherentes con las estructuras propuestas. Los desplazamientos químicos de RMN se citan en p.p.m campo abajo de tetrametilsilano. Se obtuvieron datos espectrales de masa en espectrómetro Finnigan ThermoQuest Aqa, un Waters micromass ZQ, Bruker APEX II FT-MS o un Hewlett Packard GCMS Modelo de Sistema 5971. Los iones calculados y observados citados se refieren a la composición isotópica de la masa más baja. HPLC significa cromatografía líquida de alto rendimiento. Los datos de HPLC analítica se recogieron en un sistema de HPLC Serie HP1100. Los datos de HPLC preparativa se recogieron usando un sistema de HPLC preparativa Gilson.

Los datos de microanálisis CHN data se recogieron usando Instrumentos Exeter Analytical CE 440 de Warwick Analytical Service, (University of Warwick Science Park, Barclays Venture Centre, Sir William Lyons Road, Coventry, CV4 7EZ).

Los datos de rotación óptica se recogieron usando un Polarímetro Perkin Elmer 341 de Warwick analytical Service, (University of Warwick Science Park, Barclays Venture Centre, Sir William Lyons Road, Coventry, CV4 7EZ).

Ejemplo 1

2-[1-(2,3-Dimetilfenil)etil]-1H-imidazol



Una solución del compuesto de la Preparación 194 (11,0 g, 38,1 mmol) e hidróxido de paladio (II) (1,10 g, 7,83 mmol) en metanol (100 ml) se calentó a 60 °C a una presión de 2,07 MPa (300 psi) en una atmósfera de hidrógeno durante 18 h. Después, la mezcla de reacción se filtró y se concentró al vacío y el residuo se volvió a cristalizar en acetonitrilo caliente (50 ml), dando el compuesto del título (3,27 g).

MH⁺ experimental 201,3; esperado 201,1
RMN ¹H (CD₃OD): 1,50-1,55 (3H), 2,15-2,20 (3H), 2,20 - 2,25 (3H), 4,40 -4,50 (1H), 6,80-6,85 (1H), 6,90-6,92 (2H), 6,95-7,00 (2H)
Rhip. Funct. DE₁₀₀ mg/cm² = 0,1

Síntesis alternativa

Una solución del compuesto de la Preparación 1 (72 mg, 0,36 mmol) en metanol (5 ml) se hidrogenó a 0,69 MPa

- 5 (100 psi) y 60 °C usando paladio (10% en peso sobre carbono, 10 mg), durante una noche. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en metanol (1 ml) y dietilamina (2-3 gotas, 1 ml) y se purificó por cromatografía preparativa líquida automatizada (sistema Gilson, columna 150 mm x 30 mm LUNA C18(2) 10 µm, 40 ml/min) usando un gradiente de acetonitrilo:agua [30:70 a 98:2]. Las fracciones apropiadas se concentraron al vacío, dando el compuesto del título (26 mg).

MH⁺ experimental 201,2; esperado 201,1

RMN ¹H (d₆-DMSO): 1,65-1,72 (3H), 2,13-2,18 (3H), 2,24-2,31 (3H), 4,43-4,52 (1H), 6,89-6,92 (2H), 7,00-7,03 (1H), 7,03-7,11 (2H)

Síntesis alternativa

- 10 A una mezcla del compuesto de Preparación 1 (1,0 g, 3,26 mmol) y formiato amónico (1,0 g, 15,9 mmol) en ácido fórmico (20 ml) se le añadió paladio (10% en peso sobre carbono, 1,0 g). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 72 h, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se trituró con metanol:acetato de etilo [1:9], dando el compuesto del título (200 mg).

MH⁺ experimental 201,3; esperado 201,1

- 15 RMN ¹H (CD₃OD): 1,65-1,70 (3H), 2,20-2,25 (3H), 2,25-2,30 (3H), 4,80-4,90 (1H), 6,80-6,85 (1H), 7,00-7,10 (2H), 7,35-7,40 (2H)

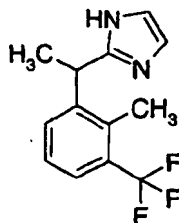
Síntesis alternativa

- 20 Una mezcla del compuesto de la Preparación 13 en bruto (500 mg, 2,3 mmol) y paladio (10% en peso sobre carbono, 223 mg) en ácido fórmico (10 ml) se calentó a reflujo durante 36 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío, dando el compuesto del título en bruto.

MH⁺ Experimental 201,3; esperado 201,1

Ejemplo 2

2-{1-[2-Metil-3-(trifluorometil)fenil]etil-1H-imidazol}



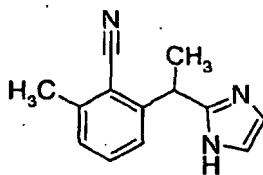
- 25 Una mezcla del compuesto de la Preparación 148 (2,0 g, 5,8 mmol) y paladio (10% en peso sobre carbono, 500 mg) en metanol (25 ml) se calentó a 60 °C en una atmósfera de hidrógeno 1,03 MPa (150 psi) durante 24h. La mezcla se filtró a través de Arbocel® y el filtrado se concentró al vacío.

El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice), eluyendo con metanol. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron, dando el compuesto del título (11 mg).

- 30 RMN ¹H (CD₃OD): 1,58-1,62 (3H), 2,40-2,43 (3H), 4,56-4,62 (1H), 6,90-6,94 (2H), 7,21-7,29 (2H), 7,47-7,51 (1H)
 MH⁺ experimental 255,3; esperado 255,1
 Rhip. Funct. DE₁₀₀ mg/cm² = >1

Ejemplo 3

2-[1-(1H-Imidazol-2-il)etil]-6-metilbenzonitrilo



- 35 A una solución de la Preparación 167 (50 mg, 0,17 mmol) en 2-propanol (2 ml) se le añadió formiato amónico (105 mg, 1,67 mmol) y paladio (10% sobre carbono, 36 mg). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C en una atmósfera

de nitrógeno durante 2 h y después se enfrió. La mezcla se filtró a través de Arbocel®, se lavó con 2-propanol y el filtrado se concentró al vacío.

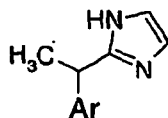
- 5 El residuo se disolvió en acetonitrilo:agua (9:1, 4 ml) y se purificó mediante cromatografía líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, columna 150 mm x 30 mm LUNA C18(2) 10 μ m, 40 ml/min) usando un gradiente de acetonitrilo:agua [30:70 (20 min) a 95:5 (21 min)]. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron, dando el compuesto del título (8 mg).

MH⁺ experimental 212,1; esperado 212,1

RMN ¹H (d₆-Acetona): 1,64-1,66 (3H), 2,50-2,51 (3H), 4,59-4,61 (1H), 6,90-7,05 (2H), 7,19-7,21 (1H), 7,23-7,25 (1H), 7,42-7,45 (1H)

- 10 Rhip. Funct. DE₁₀₀ mg/cm² = 0,3

Se prepararon de manera similar:



Ej. N°	Ar	Nombre	De Prep.	MH ⁺ Encontrado/ Esperado	Rhip. Funct. DE ₁₀₀ mg/cm ²
4		2-[1-(3-Etilfenil)etil]-1 <i>H</i> -imidazol	146	201,3 201,1	>1
5		2-[1-(3-Ciclopropilfenil)-etil]-1 <i>H</i> -imidazol	138	213,2 213,1	>10
7		2-[1-(2-Fluoro-3-metilfenil)-etil]-1 <i>H</i> -imidazol	143	205,2 205,1	0,1, 0,3, <=0,03
8		2-[1-[2-Metil-5(trifluorometil)fenil]-etil]-1 <i>H</i> -imidazol	144	255,3 255,1	>1
9		2-[1-(3-Etil-2-metilfenil)-etil]-1 <i>H</i> -imidazol	176	215,4 215,2	1
12		2-[1-[2-(Difluorometil)-3-metilfenil]etil]-1 <i>H</i> -imidazol	181	237,2 237,1	>1

Ejemplo 4

RMN ¹H (CDCl₃): 1,14 1,21 (3H), 1,62-1,70 (3H), 2,53-2,62 (2H), 4,15-4,22 (1H), 6,80-6,85 (2H), 6,97-7,02 (2H), 7,02-7,07 (1H), 7,15-7,21 (1H)

Ejemplo 5

5 RMN ¹H (d₆-DMSO): 0,58-0,62 (2H), 0,83-0,87 (2H), 1,50-1,54 (3H), 1,80-1,84 (1H), 4,03-4,05 (1H), 6,80-6,88 (3H), 6,95-6,98 (3H), 7,10-7,14 (1H)

Ejemplo 7

RMN ¹H (d₆-DMSO): 1,42-1,50 (3H), 2,15-2,20 (3H), 4,37-4,41 (1H), 6,71-6,75 (1H), 6,89-6,98 (3H), 7,03-7,06 (1H)

Ejemplo 8

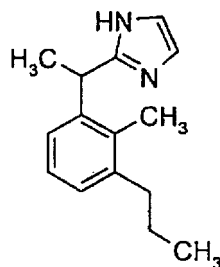
10 RMN ¹H (CD₃OD): 1,61 1,65 (3H), 2,39-2,42 (3H), 4,51-4,58 (1H), 6,94-6,98 (2H), 7,32-7,36 (2H), 7,37-7,41 (1H)

Ejemplo 9

RMN ¹H (d₆-Acetona): 1,11-1,19 (3H), 1,55-1,59 (3H), 2,26-2,28 (3H), 2,60-2,68 (2H), 4,45-4,52 (1H), 6,89-6,93 (2H), 6,97-7,01 (3H)

Ejemplo 12

15 RMN ¹H (CDCl₃): 1,70-1,75 (3H), 2,32-2,34 (3H), 4,54-4,60 (1H), 6,91-6,93 (2H), 7,21-7,25 (3H)

Ejemplo 15**2-[1-(2-Metil-3-propilfenil)etil]-1H-imidazol**

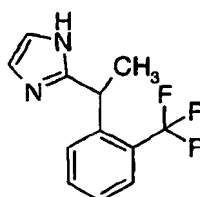
20 A una solución del compuesto de la Preparación 136 (720 mg, 2,3 mmol) en 2-propanol (20 ml) se le añadió formiato amónico (1,0 g, 20 mmol) y paladio (10% en peso sobre carbono, 300 mg). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C, en una atmósfera de nitrógeno, durante 72 h y después se enfrió. La mezcla se filtró a través de Arbocel®, se lavó con 2-propanol y el filtrado se concentró al vacío.

25 El residuo se disolvió en acetonitrilo (2 ml) y dietilamina (2-3 gotas) y se purificó por cromatografía líquida (sistema Gilson, columna 150 mm x 50 mm LUNA C18(2) AX 5 μm, 40 ml/min) usando un gradiente de acetonitrilo:agua [40:60 (15 min) a 95:5 (15,5 min)]. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron, dando el compuesto del título (74 mg).

MH⁺ experimental 229,3; esperado 229,2

RMN ¹H (d₆-Acetona): 0,95-1,00 (3H), 1,51-1,60 (5H), 2,13-2,15 (3H), 2,58-2,61 (2H), 4,47-4,52 (1H), 6,85 6,90 (2H), 6,96-7,00 (3H)

30 Rhip. Funct. DE₁₀₀ mg/cm² = <= 10

Ejemplo 16**2-[1-[2-(Trifluorometil)fenil]etil]-1H-imidazol**

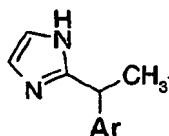
Una mezcla del compuesto de la Preparación 51 (212 mg, 0,88 mmol) y paladio (10% en peso sobre carbono, 500 mg) en metanol (10 ml) se calentó a 60 °C en una atmósfera de hidrógeno 1,03 MPa (150 psi) durante 60 h. La mezcla se filtró a través de ArboceI® y el filtrado se concentró al vacío.

- 5 El residuo se disolvió en metanol (2 ml) dietilamina (2-3 gotas) y se purificó por cromatografía líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, columna 150 mm x 50 mm LUNA C18(2) 10 µm, 40 ml/ min) usando un gradiente de acetonitrilo:agua [35:65 a 95:5]. Las fracciones apropiadas se concentraron al vacío, dando el compuesto del título (58 mg).

MH⁺ experimental 241,3; esperado 241,1

- 10 RMN ¹H (CD₃OD): 1,60-1,66 (3H), 4,53-4,61 (1H), 6,88- 6,95 (2H), 7,31-7,39 (2H), 7,48-7,53 (1H), 7,62-7,68 (1H)
Rhip. Funct. DE₁₀₀ mg/cm² = 3

Se prepararon de manera similar:



Ej. N°	Ar	Nombre	De Prep.	MH ⁺ Encontrado/ Esperado	Rhip. Funct. DE ₁₀₀ mg/cm ²
17		2-[1-(2,5-Dimetil-fenil)etil]-1 <i>H</i> -imidazol	49	201,4 201,1	>10
18		2-[1-(2,6-Dimetil-fenil) etil]-1 <i>H</i> -imidazol	66	201,3 201,1	>1
19		2-[1-(3,5-Dimetil-fenil) etil]-1 <i>H</i> imidazol	50	201,4 201,1	0,3,1
20		2-[1-(3-Metilfenil)-etil]-1 <i>H</i> -imidazol	48	187,3 187,1	0,1
21		2-(1-Feniletil)-1 <i>H</i> -imidazol	57	173,2 173,1	1
22		2-[1-(4-Metilfenil)-etil]-1 <i>H</i> -imidazol	58	187,3 187,1	>1

(cont.)

Ej. N°	Ar	Nombre	De Prep.	MH ⁺ Encontrado/ Esperado	Rhip. Funct. DE _{100 mg/cm²}
23		2-(1-(3-Mesitiletil)-1 <i>H</i> -imidazol	59	215,4 215,2	>1
24		2-{1-[3-(Trifluorometil)-fenil] etil}-1 <i>H</i> -imidazol	60	241,3 241,1	>1
25		2-{1-[4-(Trifluorometil)-fenil] etil}-1 <i>H</i> imidazol	61	241,3 241,1	>1
26		2-[1-(3-Metoxi-2-metilfenil)etil]-1 <i>H</i> -imidazol	62	217,3 217,1	>1
27		2-[1-(2-Etil-3-metil-fenil) etil]-1 <i>H</i> -imidazol	63	215,3 215,2	<=10
28		2-{1-[3-(Trifluoromeoxi)fenil]etil}-1 <i>H</i> -imidazol	65	257,1	<=10
29		2-[1-(2,6-Difluoro-3-metilfenil)etil]-1 <i>H</i> -imidazol	73	223,2 223,1	>1
30		2-[1-(3,5-Difluorofenil)etil]-1 <i>H</i> imidazol. imidazol	10	209,2 209,1	>1
31		2-{1-[2-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil]etil}-1 <i>H</i> -imidazol	12	259,1	>1

Ejemplo 17

RMN ¹H (d₆-Acetona): 1,60-1,70 (3H), 2,08-2,15 (3H), 2,21-2,30 (3H), 4,40-4,50 (1H), 6,81-6,92 (2H), 6,93-6,99 (1 H), 7,00-7,08 (2H)

Ejemplo 18

5 RMN ¹H (CDCl₃): 1,68-1,72 (3H), 2,04-2,12 (6H), 4,49-4,55 (1H), 6,86-6,91 (2H), 6,95-6,98 (2H), 7,00-7,05 (1H)

Ejemplo 19

RMN ¹H (CD₃OD): 1,55-1,60 (3H), 2,19-2,21 (6H), 4,05 - 4,15 (1 H), 6,75 - 7,80 (3H), 6,85 - 6,90 (2H)

Ejemplo 20

RMN ¹H (CDCl₃): 1,67-1,71 (3H), 2,28-2,30 (3H), 4,12-4,18 (1 H), 6,90-6,93 (2H), 7,00-7,06 (2H), 7,17-7,23 (2H)

10 **Ejemplo 21**

RMN ¹H (CDCl₃): 1,67-1,72 (3H), 4,14-4,21 (1 H), 6,89-6,94 (2H), 7,18-7,25 (3H), 7,26-7,33 (2H)

Ejemplo 22

RMN ¹H (CDCl₃): 1,67-1,70 (3H), 2,29-2,31 (3H), 4,12-4,18 (1H), 6,89-6,92 (2H), 7,10-7,12 (4H)

Ejemplo 23

15 RMN ¹H (CD₃OD): 1,55-1,65 (3H), 2,00-2,10 (3H), 2,14-2,17 (3H), 2,18-2,20 (3H), 4,40-4,50 (1H), 6,80-6,90 (1 H), 6,90-6,95 (3H)

Ejemplo 24

RMN ¹H (CDCl₃): 1,69-1,73 (3H), 4,23-4,30 (1 H), 6,92-6,97 (2H), 7,31-7,35 (2H), 7,52-7,56 (2H)

Ejemplo 25

20 RMN ¹H (CDCl₃): 1,69- 1,74 (3H), 4,22- 4,30 (1H), 6,92-6,97 (2H), 7,31-7,35 (2H), 7,52-7,56 (2H)

Ejemplo 26

RMN ¹H (CDCl₃): 1,64-1,68 (3H), 2,09-2,13 (3H), 3,77-3,81 (3H), 4,38-4,45 (1H), 6,72-6,77 (2H), 6,87-6,89 (2H), 7,09-7,15 (1 H)

Ejemplo 27

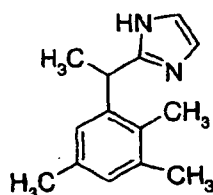
25 RMN ¹H (CD₃OD): 1,03-1,09 (3H), 1,58-1,63 (3H), 2,29-2,31 (3H), 2,65-2,75 (2H), 4,42-4,48 (1H), 6,82-6,85 (2H), 6,92-7,00 (3H)

Ejemplo 28

RMN ¹H (CD₃OD): 1,60-1,65 (3H), 4,20-4,26 (1 H), 6,90-6,93 (2H), 7,03-7,06 (2H), 7,18-7,20 (1 H), 7,33-7,37 (1 H)

Ejemplo 29

30 RMN ¹H (CDCl₃): 1,68-1,72 (3H), 2,17-2,20 (3H), 4,60-4,65 (1 H), 6,70-6,75 (1H), 6,90-6,93 (2H), 6,95-7,00 (1 H)

Ejemplo 32**2.[1-(2,3,5-Trimetilfenil)etil]-1H-imidazol**

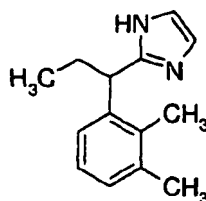
35 Una mezcla del compuesto de la Preparación 64 (150 mg, 0,52 mmol) y paladio (10% en peso sobre carbono, 15 mg) en 2-propanol (5 ml) se calentó a 60 °C en una atmósfera de hidrógeno 1,38 MPa (200 psi) durante 18 h. La mezcla se filtró a través de Arboceel® y el filtrado se concentró al vacío.

El residuo se disolvió en acetonitrilo (1,22 ml) y dietilamina (2-3 gotas) y se purificó por cromatografía líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, columna 150 mm x 50 mm LUNA C18(2) 5 μ m, 40 ml l min) usando un gradiente de acetonitrilo:agua [32:68 (20 min) a 95:5 (21 min)]. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron, dando el compuesto del título (30 mg).

- 5 MH^+ experimental 215,4; esperado 215,2
 RMN 1H (CD_3OD): 1,57-1,60(3H), 2,15-2,19 (6H), 2,20-2,22 (3H), 4,35-4,39 (1 H), 6,80-6,82(1 H), 6,87-6,90 (3H)
 Rhip. Funct. $DE_{100} \text{ mg/cm}^2 = >1$

Ejemplo 33

2-[1-(2,3-Dimetilfenil)propil]-1H-imidazol



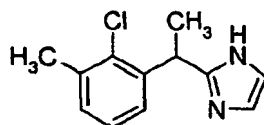
10

Una mezcla del compuesto de Preparación 47 (255 mg, 1,2 mmol) y paladio (10% en peso sobre carbono, 50 mg) en 2-propanol (50 ml) se calentó a 40 °C en una atmósfera de hidrógeno 1,38 MPa (200 psi) durante 18 h. La mezcla se filtró a través de Arbocel® y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se cristalizó de nuevo en éter dietílico caliente (5 ml) y el sólido se trituroó con más éter dietílico (5 ml), dando el compuesto del título (175 mg).

- 15 MH^+ experimental 215,3; esperado 215,2
 RMN 1H ($CDCl_3$): 0,87-0,95 (3H), 1,90-2,03 (1H), 2,11-2,16 (3H), 2,23-2,27 (3H), 2,28-2,38 (1 H), 4,19-4,25 (1 H), 6,85-6,90 (2H), 7,01-7,07 (3H)
 Rhip. Funct. $DE_{100} \text{ mg/cm}^2 = 1$

Ejemplo 34

- 20 2-[1-(2-Cloro-3-metilfenil)etil]-1H-imidazol

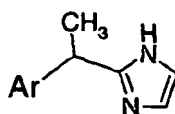


Una mezcla del compuesto de Preparación 67 (1,51 g, 6,8 mmol) e hidróxido de paladio (Pd al 20% en peso sobre carbono, 500 mg) en 2-propanol (100 ml) se calentó a 50 °C en una atmósfera de hidrógeno 1,38 MPa (200 psi) durante 18 h. La mezcla se filtró a través de Arbocel® y el filtrado se concentró al vacío.

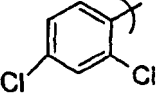
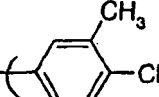
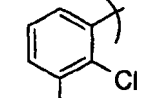
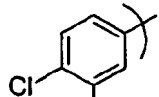
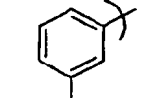
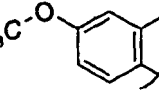
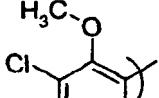
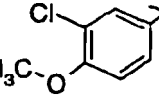
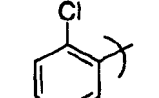
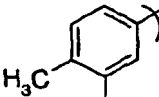
- 25 El residuo se disolvió en acetonitrilo (1 ml) y dietilamina (2-3 gotas) y se purificó por cromatografía líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, columna 100 mm x 30 mm LUNA C18(2) 10 μ m, 40 ml/min) usando un gradiente de acetonitrilo:agua [35:65 (15 min) a 95:5 (15,5 min)]. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron, dando el compuesto del título (21 mg).

- 30 MH^+ experimental 221,3; esperado 221,1
 RMN 1H (d_6 -DMSO): 1,49-1,53 (3H), 2,34-2,37 (3H), 4,58-4,62 (1 H), 6,79-6,81 (1 H), 6,95-7,00 (2H), 7,10-7,13 (1 H), 7,18-7,20 (1 H)
 Rhip. Funct. $DE_{100} \text{ mg/cm}^2 = 0,1$

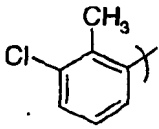
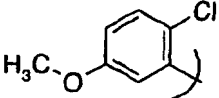
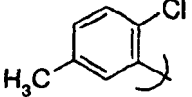
Se prepararon de manera similar:



35

Ej. N°	Ar	Nombre	De Prep.	MH ⁺ Esperado/ Esperado	Rhip. Funct. DE ₁₀₀ mg/cm ²
35		2-[1-(2,4-Dicloro-fenil)etil]-1 <i>H</i> -imidazol	56	241,2 241,0	>1
36		2-[1-(4-Cloro-3-metil-fenil)etil]-1 <i>H</i> -imidazol	74	221,3 221,1	>10
37		2-[1-(2,3-Dicloro-fenil)etil]-1 <i>H</i> -imidazol	52	241,2 241,0	>1
38		2-[1-(3,4-Dicloro-fenil)etil]-1 <i>H</i> -imidazol	53	241,2 241,0	3
39		2-[1-(3-Clorofenil)-etil]-1 <i>H</i> -imidazol	54	201,3	>1
40		2-[1-(2-cloro-4-Metoxifenil)etil]-1 <i>H</i> -imidazol	75	237,3 237,1	>1
41		2-[1-(3-Cloro-2-metoxifenil)etil]-1 <i>H</i> -imidazol	77	237,3 237,1	>1
42		2-[1-(3-Cloro-4-metoxifenil)etil]-1 <i>H</i> -imidazol	76	237,3 237,1	>1
43		2-[1-(2,5-Dicloro-fenil)etil]-1 <i>H</i> -imidazol	55	241,2 241,0	>1
44		2-[1-(3-Cloro-4-metil-fenil)etil]-1 <i>H</i> -imidazol	68	221,3 221,1	>1

(cont.)

Ej. N°	Ar	Nombre	De Prep.	MH ⁺ Esperado/ Esperado	Rhip. Funct. DE ₁₀₀ mg/cm ²
45		2-[1-(3-Cloro-2-metil-fenil)etil]- 1 <i>H</i> -imidazol	69	221,3 221,1	>1
46		2-[1-(2-Cloro-5-metoxifenil) etil]-1 <i>H</i> -imidazol	70	237,2 237,1	<=10
47		2-[1-(2-Cloro-5-metil-fenil)etil]- 1 <i>H</i> imidazol	71	221,3 221,1	-

Ejemplo 36

5 RMN ¹H (CD₃OD): 1,53-1,62 (3H), 2,20-2,28 (3H), 4,10-4,20 (1H), 6,83-6,92 (2H), 6,92-6,99 (1 H), 7,06-7,11 (1H), 7,14-7,21 (1H)

Ejemplo 38

RMN ¹H (CD₃OD): 1,60-1,65 (3H), 4,20-4,30 (1 H), 6,90-7,00 (2H), 7,10-7,15 (1H), 7,36-7,40 (1H), 7,40-7,44 (1 H)

Ejemplo 39

RMN ¹H (CD₃OD): 1,60-1,63 (3H), 4,20-4,24 (1 H), 6,95-6,97 (2H), 7,14-7,16 (1 H), 7,19-7,27 (3H)

Ejemplo 40

10 RMN ¹H (d₆-Acetona): 1,55-1,65 (3H), 3,75-3,81 (3H), 5,18-5,25 (1 H), 6,80-6,85 (1H), 6,95-6,98 (1 H); 7,10-7,20 (2H), 7,35-7,40 (1 H)

Ejemplo 43

15 RMN ¹H (CD₃OD): 1,58-1,61 (3H), 4,60-4,64 (1H), 6,95-6,97 (2H), 7,07-7,08 (1H), 7,18-7,20 (1H), 7,37 -7,39 (1 H)

Ejemplo 44

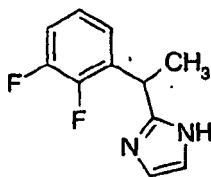
RMN ¹H (CD₃OD): 1,58-1,61 (3H), 2,24-2,26 (3H), 4,15-4,20 (1 H), 6,89-6,91 (2H), 7,00-7,02 (1H), 7,17-7,19 (2H)

Ejemplo 46

20 RMN ¹H (CD₃OD): 1,57-1,60 (3H), 3,62-3,63 (3H), 4,60-4,65 (1 H), 6,60-6,61 (1 H), 6,72-6,75 (1 H), 6,91-6,93 (2H), 7,21-7,24 (1 H)

Ejemplo 48

2-[1-(2,3-Difluorofenil)etil]-1*H*-imidazol



25 A una solución del compuesto de Preparación 2 (320 mg, 1,55 mmol) en 2-propanol (20 ml) se le añadió formiato amónico (1,47 g, 23,3 mmol) y paladio (10% en peso sobre carbono, 495 mg). La mezcla de reacción se calentó a 80

°C durante 18 h y después se enfrió. La mezcla se filtró a través de Arbocel®, se lavó con 2-propanol (10 ml) y el filtrado se concentró al vacío.

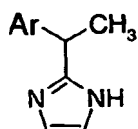
El residuo se disolvió en acetonitrilo (2 ml) y se purificó por cromatografía líquida preparativa (sistema Gilson, columna 150 mm x 50 mm LUNA C18(2) 10 µm, 40 ml/min) usando gradiente de acetonitrilo:agua [30:70 (20 min) a 95:5 (21 min)]. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron, dando el compuesto del título (10 mg).

MH⁺ experimental 209,4; esperado 209,1

RMN ¹H (CD₃OD): 1,62-1,65 (3H), 4,54-4,61 (1 H), 6,90-6,96 (2H), 7,02-7,25 (3H)

Rhip. Funct. DE₁₀₀ mg/cm²= 3

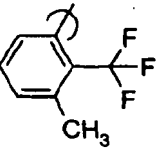
Se prepararon de manera similar:



10

Ej. N°	Ar	Nombre	De Prep.	MH ⁺ Encontrado/ Esperado	Funct. Rhip. DE ₁₀₀ mg/cm ²
49		2-[1-(5-Metoxi-2,4-dimetilfenil)etil]-1 <i>H</i> -imidazol	11	231,2 231,1	<=10
50		2-[1-(4-Fluoro-3-metil-fenil)etil]1 <i>H</i> imidazol	4	205,2 205,1	>1
51		2-[1-(2,6-Difluoro-fenil)etil]-1 <i>H</i> -imidazol	5	209,2 209,1	>1
52		2-[1-(3-Fluoro-2-metil-fenil)etil]-1 <i>H</i> -imidazol	6	205,3 205,1	>1
53		2-[1-(3-Fluorofenil) etil]-1 <i>H</i> -imidazol	7	191,3 191,1	>1
54		2-[1-[2-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]-etil]-1 <i>H</i> -imidazol	8	275,1	>1
55		2-[1-(3-Fluoro-5-metil-fenil)etil]-1 <i>H</i> imidazol	9	205,3 205,1	0,3

(cont.)

Ej. N°	Ar	Nombre	De Prep.	MH ⁺ Encontrado/ Esperado	Funct. Rhip. DE ₁₀₀ mg/cm ²
56		2-{1-[3-Metil-2-(trifluorometil)fenil]-etil}-1 <i>H</i> -imidazol	72	255,3 255,1	>1

Ejemplo 49

5 RMN ¹H (d₆-DMSO): 1,45-1,49 (3H), 2,00-2,02 (3H), 2,19-2,21 (3H), 3,60-3,61 (3H), 4,23-4,27 (1 H), 6,70- 6,72 (1 H), 6,77-6,79 (1 H), 6,83-6,85 (1 H), 6,92-6,95 (1H)

Ejemplo 50

RMN ¹H (CDCl₃): 1,62-1,67 (3H), 2,15-2,20 (3H), 4,19-4,24 (1H), 6,82-6,87 (3H), 6,97-7,01 (2H)

Ejemplo 51

RMN ¹H (CDCl₃): 1,75-1,80 (3H), 4,68-4,73 (1H), 6,82-6,87 (2H), 6,94-6,96 (2H), 7,17-7,21 (1 H)

10 **Ejemplo 52**

RMN ¹H (CDCl₃): 1,63-1,66 (3H), 2,18-2,20 (3H), 4,39-4,44 (1H), 6,90-7,00 (4H), 7,10-7,15 (1 H)

Ejemplo 53

RMN ¹H (CDCl₃): 1,70-1,74 (3H), 4,18-4,23 (1H), 6,90-7,00 (4H), 7,00-7,02 (1 H), 7,17-7,20 (1 H)

Ejemplo 54

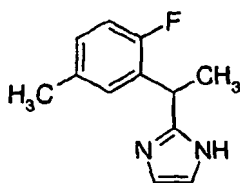
15 RMN ¹H (CDCl₃): 1,69-1,74 (3H), 4,79-4,85 (1H), 6,94-6,98 (2H), 7,26-7,31 (1H), 7,41-7,44 (1 H), 7,55-7,58 (1H)

Ejemplo 55

RMN ¹H (d₆-Acetona): 1,60-1,64 (3H), 2,25-2,27 (3H), 4,19-4,24 (1H), 6,75-6,82 (2H), 6,85-6,98 (3H)

Ejemplo 56

20 RMN ¹H (CD₃OD): 1,60-1,64 (3H), 2,50-2,54 (3H), 4,63-4,67 (1H), 6,90-6,93 (2H), 7,07-7,10 (1H), 7,18-7,20 (1H), 7,30-7,34 (1H)

Ejemplo 57**2-[1-(2-Fluoro-5-metilfenil)etil]-1*H*-imidazol**

25 Una mezcla del compuesto de la Preparación 3 (74 mg, 0,31 mmol), paladio (10% en peso sobre carbono, 140 mg) y formiato amónico (394 mg, 6,4 mmol) en 2-propanol (20 ml) se calentó a 80 °C durante 24 h. La mezcla se filtró a través de Arbocel® y el filtrado se concentró al vacío.

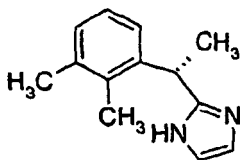
30 El residuo se disolvió en acetonitrilo:metanol (1 ml) y se purificó por cromatografía líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, columna 150 mm x 30 mm LUNA C18(2) 10 μm, 40 ml/min) usando un gradiente de acetonitrilo:agua [50:50 (20 min) a 98:2 (20,5 min)]. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron, dando el compuesto del título (49 mg).

MH⁺ experimental 205,1; esperado 205,1

RMN ¹H (d₆-Acetona): 1,60-1,63(3H), 2,20-2,22 (3H), 4,43-4,47 (1 H), 6,84-6,86 (1 H), 6,90-7,00 (2H), 7,00-7,07 (2H)
Rhip. Funct. DE₁₀₀ mg/cm² = >1

Ejemplo 58

2-[(1S)-1-(2,3-Dimetilfenil)etil]-1H-imidazol



5

El compuesto del Ejemplo 1 (750 mg, 3,75 mmol) se disolvió en etanol (4 ml) y los enantiómeros se separaron por cromatografía líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, columna 50 x 50 mm ID Chiralcel OD, 20 μm, 50 ml/min) usando etanol:hexano [10:90] como fase móvil. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron, dando el compuesto del título (370 mg).

10 Tiempo de retención = 5,79 min columna Chiralcel OD-H, 250 x 4,6 mm ID, 5 μm, etanol:hexano [10:90], 1 ml/min MH⁺ experimental 201,3; esperado 201,1

RMN ¹H (CD₃OD): 1,56-1,60 (3H), 2,18-2,20 (3H), 2,22-2,24 (3H), 4,45-4,50 (1H), 6,80-6,86 (3H), 6,95-6,99 (2H)
Rotación óptica, (25 °C, metanol, 5,035 mg/ml, longitud de trayectoria 100 mm): 365 nm = +266,93, 546 nm = +88,43, 589 nm = +73,58

15 Rhip. Funct. DE₁₀₀ mg/cm² = 0,1

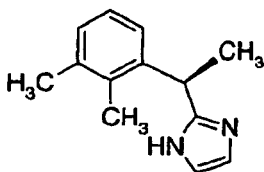
Síntesis alternativa

A una solución del compuesto de la Preparación 1 (600 g, 3 mol) en metanol (6,01) se le añadió tetrafluoroborato de bis(norbornadieno)rodio (I) (1,50 g) y S(+)-1-[(R)-2-difenilfosfinoferrocenil]etil-diterc-butilfosfina (2,61 g) y la mezcla de reacción se calentó a 25 °C, en una atmósfera de hidrógeno 0,31-0,41 MPa (45-60 psi), durante 10 h. La reacción se controló por HPLC, (después de la finalización: material de partida <0,1%, pureza óptica 93-94%). A la mezcla se le añadió carbón vegetal (60 g) y la solución se agitó durante 30 min. La mezcla se filtró a través de Hyflo Super Cel®, se lavó con metanol (2 x 300 ml). Al filtrado se le añadió ácido di-*p*-toluoil-L-tartárico (1,2 kg, 3,08 moles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y el material sólido formado se recogió por filtración. A la sal sólida se le añadió diclorometano (6,0 l) y una solución acuosa de hidróxido sódico (1 N, 6,0 l) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. La fase orgánica se separó y se lavó con una solución acuosa de hidróxido sódico (1 N, 2 x 3,0 l). La fase orgánica se extrajo con ácido clorhídrico (1 N, 3 x 2,0 l). La fase acuosa ácida combinada se ajustó a pH 10 mediante la adición de una solución acuosa de hidróxido sódico (1 N) y el precipitado resultante se recogió por filtración y se secó al vacío, a 50 °C, dando el compuesto del título (pureza óptica 98,58%). El proceso de formación de sal de ácido di-*p*-toluoil-L-tartárico y la generación de base libre se repitió una vez más, dando el compuesto del título (0,359 kg, pureza óptica 99,66%) después de la segunda resolución.

30

Ejemplo 59

2-[(1R)-1-(2,3-Dimetilfenil)etil]-1H-imidazol

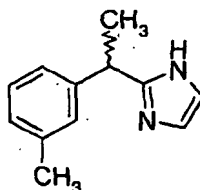


35 El compuesto del Ejemplo 1 (750 mg, 3,75 mmol) se disolvió en etanol (4 ml) y los enantiómeros se separaron por cromatografía líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, columna 50 x 50 mm ID Chiralcel. OD, 20 μm, 50 ml/min) usando etanol:hexano [10:90] como fase móvil. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron, dando el compuesto del título (370 mg).

Tiempo de retención = 7,84 min columna Chiralcel OD-H, 250 x 4,6 mm ID, 5 μm, etanol:hexano [10:90], 1 ml/min MH⁺ experimental 201,3; esperado 201,1

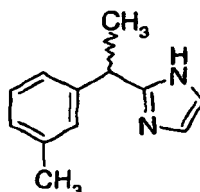
40 RMN ¹H (CD₃OD): 1,56-1,60 (3H), 2,18-2,20 (3H), 2,22-2,24 (3H), 4,43-4,48 (1 H), 6,80-6,86 (3H), 6,95-6,99 (2H)
Rotación óptica, (25 °C, metanol, 5,24 mg/ml, longitud de trayectoria 100 mm): 365 nm = -262,79, 546 nm = -86,26, 589 nm = -72,23

Rhip. Funct. DE₁₀₀ mg/cm² = >10

Ejemplo 60**2-[(1*R**)-1-(3-Metilfenil)etil]-1*H*-imidazol**

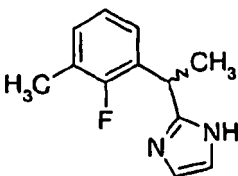
5 El compuesto del Ejemplo 20 (40 mg, 0,22 mmol) se disolvió en etanol (1 ml) y los enantiómeros se separaron por cromatografía (sistema Gilson, columna 250 x 20 mm ID Chiralpak AD-H, 5 μ m, 15 ml/min) usando etanol:hexano [5:95] como fase móvil. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron, dando el compuesto del título (16 mg). Tiempo de retención = 7,93 min columna Chiralpak AD-H, columna 250 x 4,6 mm ID, 5 μ m, etanol:hexano [10:90], 1 ml/min

10 MH^+ experimental 187,2; esperado 187,1
 RMN 1H (CD_3OD): 1,58-1,62 (3H), 2,23-2,27 (3H), 4,12-4,18 (1H), 6,87- 6,89 (2H), 6,94-7,01 (3H), 7,09-7,14 (1 H)
 Rhip. Funct. DE_{100} mg/cm 2 = 0,3

Ejemplo 61**2-[(1*R**)-1-(3-Metilfenil)etil]-1*H*-imidazol**

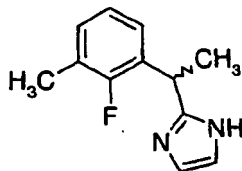
15 El compuesto del Ejemplo 20 (40 mg, 0,22 mmol) se disolvió en etanol (1 ml) y los enantiómeros se separaron por cromatografía líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, columna 250 x 20 mm ID Chiralpak AD-H, 5 μ m, 15 ml/min) usando etanol:hexano [5:95] como fase móvil. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron, dando el compuesto del título (15 mg).

20 Tiempo de retención = 6,06 min columna Chiralpak AD-H, 250 x 4,6 mm ID, 5 μ m, etanol:hexano [10:90], 1 ml/min
 MH^+ experimental 187,2; esperada 187,1
 RMN 1H (CD_3OD): 1,58-1,62 (3H), 2,23-2,27 (3H), 4,12-4,18(1 H), 6,87-6,90 (2H), 6,94-7,00 (3H), 7,09-7,14(1 H)
 Rhip. Funct. DE_{100} mg/cm 2 = 0,1

Ejemplo 64**2-[(1*R**)-1-(2-Fluoro-3-metilfenil)etil]-1*H*-imidazol**

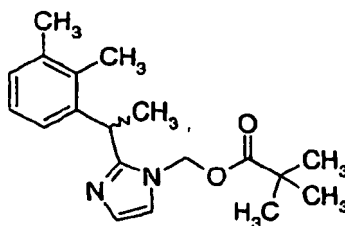
25 El compuesto del Ejemplo 7 (18 mg, 0,09 mmol) se disolvió en etanol:hexano (1:1, 2 ml) y los enantiómeros se separaron por cromatografía líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, columna 250 x 20 mm ID Chiralcel OD-H, 5 μ m, 15 ml/min) usando etanol:hexano [5:95] como fase móvil. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron, dando el compuesto del título (6 mg). Tiempo de retención = 6,15 min columna Chiralcel OD-H, 250 x 4,6 mm ID, 5 μ m, etanol: hexano, [10:90], 1 ml /min Rhip. Funct. DE_{100} mg/cm 2 = 0,3

30

Ejemplo 65**2-[(1R*)-1-(2-Fluoro-3-metilfenil)etil]-1H-imidazol**

5 El compuesto del Ejemplo 7 (18 mg, 0,09 mmol) se disolvió en etanol:hexano (1:1,2 ml) y los enantiómeros se separaron por cromatografía líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, columna 250 x 20 mm ID Chiralcel OD-H, 5 μ m, 15 ml/min) usando etanol:hexano [5:95] como fase móvil. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron, dando el compuesto del título (7 mg).

Tiempo de retención = 6,90 min, columna Chiralcel OD-H, 250 x 4,6 mm ID 5 μ m, etanol:hexano [10:90], 1 ml/min
Rhip. Funct. DE_{100} mg/cm² = 1

10 Ejemplo 66**Pivalato de {2-[(1R*)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-il}metilo**

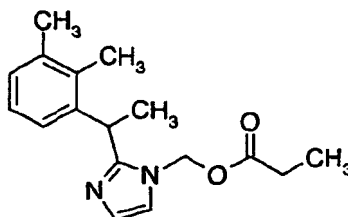
15 A una suspensión del compuesto del Ejemplo 1 (120 mg, 0,6 mmol) y carbonato potásico (246 mg, 1,8 mmol) en dimetilformamida (4 ml) se le añadió pivalato de clorometilo (215 μ l, 1,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua (10 ml) y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío.

20 El residuo se disolvió en acetonitrilo (2 ml) y se purificó por cromatografía líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, columna 150 mm x 21,2 mm LUNA C18(2) 5 μ m) usando un gradiente de acetonitrilo:agua [50:50 a 95:5]. Las fracciones apropiadas se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (136 mg).

MH^+ experimental 315,4; esperado 315,2

RMN ¹H (CD_3OD): 0,96 - 0,99 (9H), 1,58 - 1,61 (3H), 2,28-2,30 (3H), 2,35 - 2,38 (3H), 4,62 4,72 (1H), 5,53- 5,66 (2H), 6,60 - 6,64 (1 H), 6,90 - 7,00 (3H), 7,18 - 7,19 (1 H)

Rhip. Funct. DE_{100} mg/cm² = 0,03

25 Ejemplo 67**Propionato de {2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-il}metilo**

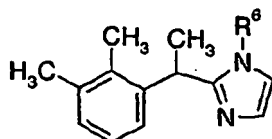
30 A una suspensión del compuesto del Ejemplo 1 (120 mg, 0,6 mmol) y carbonato de cesio (731 mg, 1,8 mmol) en acetona (4 ml), en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió propionato de clorometilo (Eur. J. Pharm. Sci: 24; 5; 2005; 433-440, 183 mg, 1,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío.

El residuo se disolvió en acetonitrilo (1,5 ml) y se purificó por cromatografía líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, columna 150 mm x 21,2 mm LUNA C18(2) 5 mm) usando un gradiente de acetonitrilo:agua [50:50 a 95:5]. Las fracciones apropiadas se concentraron para dar el compuesto del título (137 mg).

MH⁺ experimental 287,4; esperado 287,2

- 5 RMN ¹H (CD₃OD) 0,84-0,11 (3H), 1,53-1,59 (3H), 1,82-2,02 (2H), 2,22 - 2,30 (3H), 2,31 - 2,38 (3H), 4,60-4,68 (1 H), 5,41-5,48 (1 H), 5,64-5,69 (1 H), 6,50-6,56 (1H), 6,83-6,99 (3H), 7,13-7,16 (1H)
Rhip. Funct. DE₁₀₀ mg/cm² = 0,01

Se prepararon de manera similar a partir del Ejemplo 1:



10

Ej. N°	R ⁶	Precursor	De	MH ⁺ Encontrado/Esperado	Rhip. Funct. DE ₁₀₀ mg/cm ²
68		3-Metil-butanoato de clorometilo	Ref. 1	315,5 315,2	0,03
69		Heptanoato de clorometilo	Prep. 117	343,5 343,2	0,03
70		Butirato de clorometilo	-	301,5 301,2	0,01
71		3-Ciclopentilpropanoato clorometilo	Prep. 116	355,6 355,3	⇐0,03
72		Pentanoato de clorometilo	Ref. 2	315,4 315,2	0,03
73		3,3-Dimetilbutanoato de clorometilo	Prep. 118	329,4 329,2	0,01
74		2-Metil-propanoato de clorometilo	Ref. 3	301,6 301,3	<0,03 ⇐0,1

Ref. 1: Acta Chem. Scand. Ser. B; EN ; 36; 7; 1982; 467-474,

Ref. 2: JAm. Chem. Soc.; 43; 1921; 665

Ref. 3: EN P-79782, Ejemplo 6

Ejemplo 68**3-Metilbutanoato de {2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-il}metilo**

RMN ¹H (CD₃OD): 0,75 - 0,80 (6H), 1,54 - 1,58 (3H), 1,70 - 1,80 (1 H), 1,80 - 1,84 (2H), 2,23 - 2,30 (3H), 2,31-2,34 (3H), 4,60-4,68 (1H), 5,48-5,55 (1H), 5,61-5,68 (1 H), 6,51-6,58 (1H), 6,83-6,95 (2H), 6,95-6,99 (1H), 7,12-7,18 (1H)

5 **Ejemplo 69****Heptanoato {2,[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1N-imidazol-1-il}metilo**

RMN ¹H (CD₃OD): 0,82- 0,89 (3H), 1,08-1,3 (6H), 1,3-1,4 (2H), 1,52-1,59 (3H), 1,88 -1,98 (2H), 2,24 - 2,30 (3H), 2,30-2,35,(3H), 4,60-4,69(1 H), 5,42-5,51 (1 H), 5,62-5,71 (1 H), 6,50-6,56(1 H), 6,86-6,99 (3H), 7,12-7,16(1 H)

Ejemplo 7010 **Butirato de {2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1N-imidazol-1-il}metilo**

RMN ¹H (CD₃OD): 0,78 - 0,83 (3H), 1,35 -1,47 (2H), 1,55-1,61 (3H), 1,90-1,98 (2H), 2,28 - 2,32 (3H), 2,33 -2,37 (3H), 4,61-4,70 (1 H), 5,48- 5,55 (1 H), 5,64 - 5,72 (1 H), 6,53- 6,59 (1 H), 6,90 - 6,96 (2H), 6,97 - 7,01 (1 H), 7,16-7,20 (1 H)

Ejemplo 7115 **3-Ciclopentilpropanoato de {2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1N-imidazol-1-il}metilo**

RMN ¹H (CD₃OD): 0,92-1,06 (2H), 1,35-1,45 (2H), 1,47-1,55 (2H), 1,56-1,63 (6H), 1,63-1,73 (2H), 1,91 -2,00 (2H), 2,28 - 2,33 (3H), 2,33 - 2,38 (3H), 4,62 - 4,71 (1 H), 5,48 - 5,55 (1H), 5,68 - 5,73 (1H), 6,52-6,59 (1H), 6,88-7,01 (3H), 7,18-7,19 (1H)

Ejemplo 7220 **Pentanoato de {2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1N-imidazol-1-il}metilo**

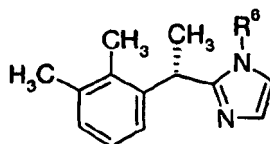
RMN ¹H (CD₃OD): 0,82-0,86 (3H), 1,13 - 1,24 (2H), 1,31-1,40 (2H), 1,56-1,61 (3H), 1,87-2,00 (2H), 2,26 -2,31 (3H), 2,32 - 2,36 (2H), 4,61 - 4,69 (1 H), 5,46 - 5,52 (1 H), 5,66 - 5,72 (1 H), 6,52 - 6,58 (1 H), 6,88-7,00 (3H), 7,15-7,17 (1 H)

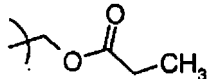
Ejemplo 7325 **3,3-Dimetilbutanoato de {2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1N-imidazol-1-il}metilo**

RMN ¹H (d₆-Acetona): 0,89 - 0,92 (9H), 1,58 - 1,60 (3H), 1,96 - 1,97 (2H), 2,29-2,31 (3H), 2,38-2,40 (3H), 4,60 -4,64 (1 H), 5,50 - 5,54 (1 H), 5,70 - 5,74 (1 H), 6,67 - 6,69 (1 H), 6,90 - 6,96 (2H), 6,99-7,01 (1H), 7,12-7,14 (1H)

Ejemplo 74**2-Metilpropanoato de {2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1N-imidazol-1-il}metilo**30 **RMN ¹H (d₆-Acetona): 0,91 - 0,94 (6H), 1,58 - 1,60 (3H), 2,20 - 2,24 (1 H), 2,24 - 2,26 (3H), 2,36 - 2,38 (3H), 4,60 - 4,64 (1 H), 5,66 - 5,70 (1 H), 5,68 - 5,70 (1 H), 6,90-6,95 (2H), 6,98 - 7,00 (1 H), 7,12 - 7,14 (1H)**

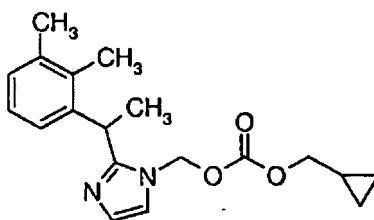
Se preparó de manera similar a partir del Ejemplos 58:



Ej. Nº	R ⁵	Precursor	De	MH ⁺ Encontrado/Esperado	Rhip. Funct. DE ₁₀₀ mg/cm ²
75		Propionato de clorometilo	Ref. 4	287,2 287,2	≤0,03, ≤0,01, 0,3
Ref. 4 : J. Am. Chem. Soc.; 43; 1921; 660					

Ejemplos 75**Propionato de {2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1N-imidazol-1-il}metilo**

- 5 RMN ¹H (d₆-Acetona): 0,89 - 0,95 (3H), 1,57- 1,60 (3H), 2,03 - 2,06 (2H), 2,27 - 2,29 (3H), 2,32 - 2,35 (3H), 4,60 - 4,65 (1 H), 5,44 - 5,50 (1 H), 5,71 - 5,76 (1H), 6,62 - 6,64 (1 H), 6,90 - 7,00 (3H), 7,14 - 7,16 (1H)

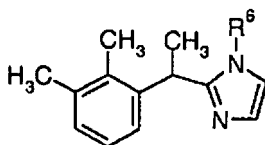
Ejemplo 136**Carbonato de ciclopropilmetil{2-[1-(2,3-Dimetilfenil)etil]-1N-imidazol-1-il}metilo**

- 10 A una mezcla del compuesto del Ejemplo 1 (100 mg, 0,50 mmol) y carbonato de cesio (407 mg, 1,25 mmol) en acetona (5 ml) y en atmósfera de nitrógeno se le añadió la Preparación 119 (205 mg, 1,25 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 60 h y después se concentró al vacío. Al residuo se le añadió agua (10 ml) y acetato de etilo (20 ml) y las dos fases se separaron. Después, la fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío.
- 15 El residuo se disolvió en acetonitrilo (0,8 ml) y se purificó por cromatografía líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, columna 150 mm x 30 mm LUNA C18(2) 10 μm, 40 ml/min) usando un gradiente de acetonitrilo:agua [55: 45 (20 min) a 98:2 (20,1 min)]. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron, dando el compuesto del título (74 mg).

MH⁺ experimental 329,4; esperado 329,2

- 20 RMN ¹H (d₆-Acetona): 0,20 - 0,30 (2H), 0,50- 0,60(2H), 1,05 -1,15 (1 H), 1,55 -1,60(3H), 2,30 - 2,40 (6H), 3,80 - 3,95 (2H), 4,60-4,70 (1H), 5,40- 5,45 (1H), 5,70-5,80(1 H), 6,65-6,70(1 H), 6,90-6,95(2H),6,95-7,00(1H),7,17-7,20(1H)
Rhip. Funct. DE₁₀₀ mg/cm² = 0,01

Se prepararon de manera análoga a partir del Ejemplo 1:



Ej. N°	R ⁶	Precursor	De Prep.	MH ⁺ Encontrado/Esperado	Rhip. Funct. DE ₁₀₀ ² mg/cm ²
139		3-Metilbutil carbonato de clorometilo	121	345,4, 345,2	≤0,03
140		Isopropil carbonato de clorometilo	122	317,3, 317,2	0,01
141		Ciclobutil carbonato de clorometilo	123	329,4, 329,2	0,03

Ejemplo 139**3-Metilbutil carbonato de {2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-il}metilo**

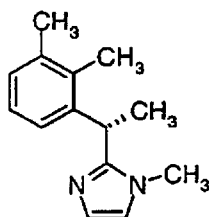
- 5 RMN ¹H (d₆-Acetona): 0,80 - 0,90 (6H), 1,40 - 1,50 (2H), 1,55 - 1,60 (3H), 1,60 - 1,65 (1H), 2,20 - 2,30 (6H), 4,00 - 4,10 (2H), 4,60 - 4,65 (1H), 5,40-5,45 (1H), 5,70-5,75 (1H), 6,60 - 6,65 (1H), 6,85 - 6,90 (2H), 6,95 - 7,00 (1H), 7,10 - 7,15 (1H)

Ejemplo 140**Carbonato de {2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-il}metilo**

- 10 RMN ¹H (d₆-Acetona): 1,10 - 1,20 (6H), 1,50 - 1,60 (3H), 2,20 - 2,30 (6H), 4,60 - 4,65 (1H), 4,70 - 4,75 (1 H), 5,38 - 5,42 (1H), 5,65 - 5,70 (1H), 6,60 - 6,64 (1H), 6,85 - 6,90 (2H), 6,95 - 7,00 (1H), 7,10 - 7,14 (1 H)

Ejemplo 141**Carbonato de ciclobutil{2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-il}metilo**

- 15 RMN ¹H (d₆-Acetona): 1,50 - 1,60 (3H), 1,60 - 1,75 (2H), 1,90 - 2,00 (2H), 2,20 - 2,24 (2H), 2,25 - 2,30 (6H), 4,55 - 4,60 (1H), 4,70 - 4,80 (1H), 5,38 - 5,41 (1H), 5,65 - 5,70 (1H), 6,60 - 6,64 (1H), 6,85 - 6,90 (2H), 6,95-7,00 (1H), 7,10 - 7,13 (1H)

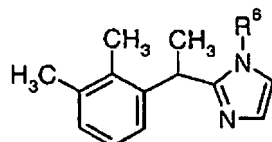
Ejemplo 153**2-[(1S)-1-(2,3-Dimetilfenil)etil]-1-metil-1H-imidazol**

- 20 A una mezcla del compuesto del Ejemplo 58 (100 mg, 0,5 mmol) y carbonato de cesio (407 mg, 1,25 mmol) en acetona (4 ml) se le añadió yodometano (78 µl, 1,25 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente, en una atmósfera de nitrógeno, durante 4 h y después se concentró vacío, al residuo se le añadió agua (10 ml) y la solución se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). Los extractos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío.
- 25 El residuo se disolvió en metanol (1 ml) y se purificó por cromatografía líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, columna 150 mm x 21,4 mm LUNA C18(2) 5 µm, 20 ml/min) usando un gradiente de acetonitrilo:agua [20:80 (3 min) a 98:2 (16 min)]. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron para dar el compuesto del título

(40 mg).

MH⁺ experimental 215,3; esperado 215,1RMN ¹H (d₆-Acetona): 1,45 - 1,50 (3H), 2,20 - 2,30 (6H), 3,10 - 3,15 (3H), 4,35 - 4,45 (1 H), 6,55 - 6,60 (1H), 6,80 - 6,85 (1H), 6,85 - 6,90 (2H), 6,90 - 6,95 (1H)5 Rhip. Funct. DE₁₀₀ mg/cm² = 0,3

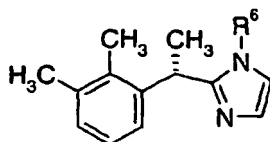
Se preparó de manera similar a partir del Ejemplo 1:



Ej. N°	R ⁸	Precursor	MH ⁺ Encontrado/Esperado	Rhip. Funct. DE ₁₀₀ mg/cm ²
154		(Bromometil)ciclopropano	255,2; 255,2	1

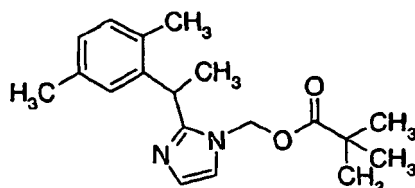
Ejemplo 15410 **1-(Ciclopropilmetil)-2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1N-imidazol**RMN ¹H (d₆-Acetona): 0,00 - 0,05 (1H), 0,10 - 0,20 (1 H), 0,30 - 0,45 (2H), 0,80 - 0,90 (1 H), 1,50-1,60 (3H), 2,20 - 2,30 (6H), 3,30 - 3,50 (2H), 4,40 -4,50 (1 H), 6,60 - 6,65 (1H), 6,80 - 6,90 (2H), 6,90 - 6,95 (1H), 7,05 - 7,10 (1H)

Se preparó de manera similar a partir del Ejemplo 58:



Ej. N°	R ⁶	Precursor	MH ⁺ Encontrado/Esperado	Rhip. Funct. DE ₁₀₀ mg/cm ²
155		Bromoetano	229,2; 229,2	1

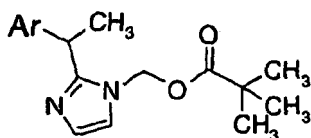
15

Ejemplo 155**2-[(1S)-1-(2,3-Dimetilfenil)etil]-1H-imidazol**RMN ¹H (d₆-Acetona): 0,90-1,00 (3H), 1,50 -1,60 (3H), 2,20 - 2,35 (6H), 3,50 - 3,70 (2H), 4,40 - 4,50 (1 H), 6,60 - 6,63 (1 H), 6,80 - 6,90 (2H), 6,90 - 7,00 (2H)20 **Ejemplo 156****Pivalato de {2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1N-imidazol-1-il}metilo**

- 5 A una mezcla del compuesto del Ejemplo 17 (58 mg, 0,29 mmol) y carbonato de cesio (236 mg, 0,72 mmol) en acetona (5 ml) se le añadió pivalato de clorometilo (87 mg, 0,58 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente y en una atmósfera de nitrógeno durante 18 h y después se concentró al vacío. Al residuo 90 se le añadió éter dietílico y la solución se pasó a través de un lecho de sílice (10 g), eluyendo con éter dietílico. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron, dando el compuesto del título (78 mg). RMN ^1H (CDCl_3): 1,01-1,05 (9H), 1,61 - 1,65 (3H), 2,13 - 2,16 (3H), 2,35 - 2,37 (3H), 4,38 - 4,44 (1 H), 5,34 - 5,38 (1 H), 5,47 - 5,51 (1H), 6,65 - 6,67 (1H), 6,85 - 6,89 (1H), 6,96 - 7,02 (3H)

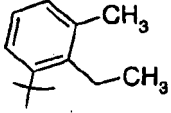
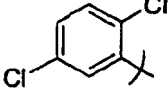
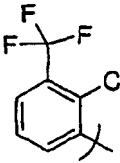
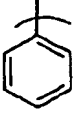
MH $^+$ experimental 315,4; esperado 315,2
Rhip. Funct. DE $_{100}$ mg/cm 2

- 10 Se prepararon de manera similar por alquilación con pivalato de clorometilo:



Ej. N°	Ar	Del Ej.	MH $^+$ Encontrado/Esperado	Rhip. Funct. DE $_{100}$ mg/cm 2
157		26	331,3 331,2	≤ 10
158		16	355,3 355,2	0,3, 1
159		24	355,3 355,2	≤ 10
160		20	301,2 301,2	0,1
161		18	315,2 315,2	> 1
162		39	321,1 321,1	0,3
163		37	355,2 355,1	≤ 10

(cont.)

Ej. N°	Ar	Del Ej.	MH ⁺ Encontrado/Esperado	Rhip. Funct. DE ₁₀₀ mg/cm ²
164		27	329,4 329,2	≤1,1
165		43	355,1 355,1	>1
166		54	389,2 389,1	0,3
167		21	287,3 287,2	1,0. 3

Ejemplo 157**Pivalato de {2-[1-(3-metoxi-2-metilfenil)etil]-1H-imidazol-1-il}metilo**

- 5 RMN ¹H (CDCl₃): 1,01 - 1,05 (9H), 1,61 - 1,65 (3H), 2,23 - 2,25 (3H), 3,79 - 3,81 (3H), 4,45 - 4,55 (1 H), 5,33 - 5,36 (1 H), 5,42 - 5,46 (1H), 6,40 - 6,43 (1H), 6,65 - 6,68 (1 H), 6,96 - 7,01 (3H)

Ejemplo 158**Pivalato de (2-{1-(2-trifluorometilfenil)etil}-1H-imidazol-1-il)metilo**

- 10 RMN ¹H (CDCl₃): 0,93 - 0,96 (9H), 1,69 - 1,73 (3H), 4,61 - 4,68 (1 H), 5,51 - 5,60 (2H), 6,98 - 7,01 (2H), 7,24 - 7,31 (2H), 7,37 - 7,42 (1H), 7,61 - 7,64 (1H)

Ejemplo 159**Pivalato de (2-{1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}-1H-imidazol-1-il)metilo**

- 15 RMN ¹H (CDCl₃): 0,96 - 0,99 (9H), 1,68 - 1,72 (3H), 4,30 - 4,36 (1 H), 5,52 - 5,56 (1 H), 5,65 - 5,69 (1 H), 6,98 - 7,01 (2H), 7,36 - 7,38 (2H), 7,42 - 7,45,(2H)

Ejemplo 160**Pivalato de (2-[1-(3-metilfenil)etil]-1H-imidazol-1-il)metilo**

- 20 RMN ¹H (CDCl₃): 1,02 - 1,05 (9H), 1,68 - 1,71 (3H), 2,25 - 2,27 (3H), 4,19 - 4,25 (1 H), 5,51 - 5,62 (2H), 6,93 - 7,01 (4H), 7,11 - 7,16 (1 H)

Ejemplo 161**Pivalato de {2-[1-(2,6-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-il}metilo**

- 20 RMN ¹H (CDCl₃): 1,03 - 1,06 (9H), 1,72 - 1,76 (3H), 2,00 - 2,10 (6H), 4,54 - 4,60 (1 H), 5,13 - 5,17 (1H), 5,32 - 5,36 (1H), 6,92 - 7,02 (5H)

Ejemplo 162**Pivalato de {2-[1-(2,6-Dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-il}metilo**

- 25 RMN ¹H (CDCl₃): 1,00 - 1,03 (9H), 1,66-1,70 (3H), 4,20 - 4,27 (1H), 5,51 - 5,66 (2H), 6,97 - 7,01 (2H), 7,04 - 7,08 (1H), 7,12 - 7,20 (3H)

Ejemplo 164**Pivalato de {2-[1-(2-etil-3-metilfenil)etil]-1*H*-imidazol-1-il}metilo**

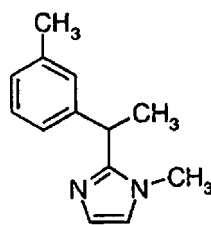
RMN ¹H (CD₃OD): 0,98 - 1,00 (9H), 1,20 - 1,24 (3H), 1,60 - 1,63 (3H), 2,37 - 2,38 (3H), 2,80 - 2,86 (2H), 4,60- 4,65 (1H), 5,53 - 5,56 (1H), 5,66 - 5,70 (1 H), 6,61 - 6,63 (1H), 6,90 - 6,95 (2H), 6,99 - 7,01 (1 H), 7,18-7,19 (1H)

5 **Ejemplo 166****Pivalato de (2-{1-[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]etil}-1*H*-imidazol-1-il)metilo**

RMN ¹H (CDCl₃): 0,96 - 0,99 (9H), 1,69 - 1,72 (3H), 4,94 - 5,01 (1H), 5,60 - 5,64 (1H), 5,72-5,76 (1 H), 7,03 -7,05 (2H), 7,26 - 7,30 (1H), 7,40 - 7,43 (1H), 7,55 - 7,59 (1H)

Ejemplo 16710 **Pivalato de [2-(1-feniletil)-1*H*-imidazol-1-il]metilo**

RMN ¹H (CDCl₃): 1,01 - 1,04 (9H), 1,68 - 1,72 (3H), 4,22 - 4,28 (1 H), 5,51 - 5,61 (2H), 6,96 - 7,00 (2H), 7,13 - 7,19 (3H), 7,22 - 7,27 (2H)

Ejemplo 170**1-Metil-2-[1-(3-metilfenil)etil]-1*H*-imidazol**

15

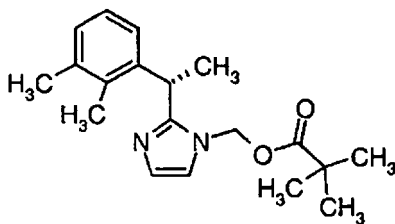
A una mezcla del compuesto del Ejemplo 20 (500 mg, 2,68 mmol) y carbonato de cesio (2,19 g, 6,71 mmol) en acetona (20 ml) se le añadió yoduro de metilo (0,33 ml, 5,37 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se filtró a través de Celite® y después se concentró al vacío.

20 El residuo se disolvió en acetonitrilo (2 ml) y purificó por cromatografía líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, columna 150 mm x 50 mm LUNA C18(2) 10 μm, 40 ml/min) usando un gradiente de acetonitrilo:agua [50:50 (20 min) a 95:5 (21 min)]. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron, dando el compuesto del título (230 mg).

MH⁺ experimental 201,4; esperado 201,1

25 RMN ¹H (d₆-Acetona): 1,59 - 1,62 (3H), 2,12-2,14 (3H), 4,17-4,21 (1H), 6,80 - 6,81 (1 H), 6,89-6,90 (1H), 6,96 - 7,02 (3H), 7,14 - 7,17 (1H)

Rhip. Funct. DE₁₀₀ mg/cm² ⇒ 1

Ejemplo 172**Pivalato de {2-[(1*S*)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1*H*-imidazol-1-il}metilo**

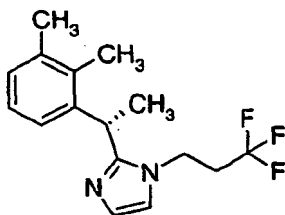
30 A una mezcla del compuesto del Ejemplo 58 (500 mg, 2,5 mmol) y carbonato de cesio (1,79 g, 5,5 mmol) en acetona anhidra (10 ml), se le añadió pivalato de clorometilo (0,43 ml, 3,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. A la mezcla se le añadió diclorometano (10 ml) y agua (10 ml) y las dos fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 10 ml) y las fase orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío.

El residuo se disolvió en acetonitrilo (2 ml) y purificó por cromatografía líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, columna 250 mm x 50 mm LUNA C18(2) 10 μ m, 120 ml/min) usando un gradiente de acetonitrilo:agua [55:45 (20 min) a 95:5 (20,5 min)]. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron, dando el compuesto del título (410 mg).

- 5 MH⁺ experimental 315,2; esperado 315,2
 RMN ¹H (d₆-Acetona): 0,97-1,00 (9H), 1,57-1,60 (3H), 2,28 -2,30 (3H), 2,37 -2,39 (3H), 4,60 -4,65 (1H), 5,56-5,60 (1H), 5,65 - 5,69 (1H), 6,75 - 6,78 (1H), 6,90 - 7,00 (3H), 7,12 - 7,13 (1 H)

Ejemplo 173

2-[(1S)-1-(2,3-Dimetilfenil)etil]-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-imidazol

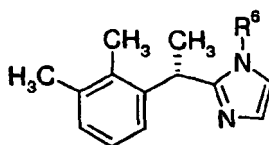


- 10 A una mezcla de la preparación del Ejemplo 58 (50 mg, 0,25 mmol) y carbonato de cesio (203 mg, 0,62 mmol) en acetonitrilo (2,5 ml) se le añadió 1,1,1-trifluoro-3-yodopropano (73 μ l, 0,62 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C en un microondas (200 W) durante 45 min y después se concentró al vacío. Al residuo se le añadió agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). Los extractos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío.
- 15

El residuo se disolvió en acetonitrilo (1 ml) y dietilamina (2-3 gotas) y se purificó por cromatografía líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, columna 150 mm x 30 mm LUNA C18(2) 10 μ m, 40 ml/min) usando un gradiente de acetonitrilo:agua [50:50 (20 min) a 98:2 (20,1 min)]. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron, dando el compuesto del título (20 mg).

- 20 MH⁺ experimental 297,3; esperado 297,2
 RMN ¹H (d₆-Acetona): 1,55-1,60 (3H), 1,79 -1,90 (1H), 2,23 -2,25 (3H), 2,43 -2,62 (4H), 3,81 - 3,89 (2H), 4,46 -4,53 (1H), 6,58 - 6,61 (1H), 6,85 - 6,92 (2H), 6,96 - 6,99 (1H), 7,06 - 7,08 (1 H)
 Rhip. Funct. DE₁₀₀ mg/cm² \leftarrow 10

Se preparó de manera similar a partir del Ejemplo 58:



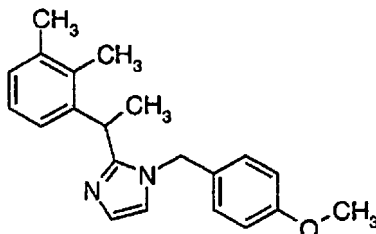
25

Ej. N°	R ⁶	Precursor	MH ⁺ Encontrado/Esperado	Rhip. Funct. DE ₁₀₀ mg/cm ²
174		2-Bromopropano	243,3 243,2	>1

Ejemplo 174

2-[(1S)-1-(2,3-Dimetilfenil)etil]-1-isopropil-1H-imidazol

- 30 RMN ¹H (d₆-Acetona): 0,80 - 0,83 (3H), 1,29 - 1,32 (3H), 1,57 - 1,59 (3H), 2,25 - 2,27 (3H), 2,30 - 2,32 (3H), 4,00 - 4,06 (1H), 4,41 - 4,45 (1H), 6,58 - 6,60 (1H), 6,85 - 6,88 (2H), 6,95 - 6,97 (1H), 7,06 - 7,07 (1H)

Ejemplo 175**2-[1-(2,3-Dimetilfenil)etil]-1-(4-metoxibencil)-1H-imidazol**

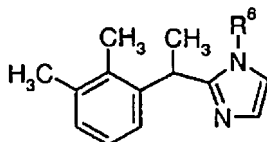
5 A una solución del compuesto del Ejemplo 1 (100 mg, 0,5 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (77 mg, 0,6 mmol) en diclorometano, en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió bromuro de 4-metoxibencilo (151 mg, 0,75 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 min y se añadió (10 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con diclorometano (15 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4) y se concentraron al vacío.

10 El residuo se disolvió en metanol: agua (9:1, 3 ml) y se purificó por cromatografía líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, columna 150 mm x 4,6 mm LUNA C18(2) 10 μm , 20 ml/min) usando un gradiente de acetonitrilo:agua [60:40 a 95:5]. Las fracciones apropiadas se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (10 mg).

MH⁺ experimental 321,5; esperado 321,2

15 RMN ¹H (*d*₆-Acetona): 1,48-1,53 (3H), 2,16 - 2,21 (3H), 2,21 - 2,24 (3H), 3,70 - 3,75 (3H), 4,31 - 4,36 (1 H), 4,58 - 4,64 (1 H), 4,74 - 4,81 (1 H), 6,62 - 6,69 (1 H), 6,72 - 6,82 (4H), 6,85 - 6,98 (4H)
Rhip. Funct. DE₁₀₀ mg/cm² = 0,3

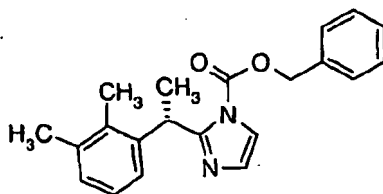
Se preparó de manera similar a partir del Ejemplo 1:



Ej. N°	R ⁶	Precursor	MH ⁺ Encontrado/Esperado	Rhip. Funct. DE ₁₀₀ mg/cm ²
177		Bromo(metoxi)metano	245,4 245,2	0,1

20 Ejemplo 177**2-[1-(2,3-Dimetilfenil)etil]-1-(metoximetil)-1H-imidazol**

RMN ¹H (*d*₆-Acetona): 1,54-1,60 (3H), 2,28 - 2,32 (3H), 2,33 - 2,37 (3H), 3,04 - 3,09 (3H), 4,54- 4,61 (1H), 4,82-4,90 (1H), 4,92-4,99 (1H), 6,72-6,78 (1H), 6,88-7,00 (3H), 7,08-7,12 (1H)

Ejemplo 181**2-[(1S)-1-(2,3-Dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de bencilo**

5 A una solución del compuesto del Ejemplo 58 (7,50 g, 37,4 mmol) y trietilamina (5,74 ml, 41,2 mmol) en diclorometano (100 ml), se enfrió en un baño de hielo y se añadió gota a gota cloroformiato de bencilo (21,4 ml, 150 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 3 h. La mezcla se enfrió, antes de la adición de una solución de hidrogenocarbonato sódico y diclorometano y las dos fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con diclorometano y las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. Al residuo se le añadió ciclohexano y la solución se filtró y se concentró al vacío.

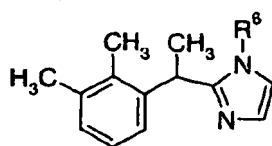
El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice) con alusión de gradiente, acetato de etilo: ciclohexano [10: 90 a 100:0]. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron, dando el compuesto del título (9,96 g).

MH⁺ experimental 335,2; esperado 335,2

15 RMN ¹H (d₆-Acetona): 1,50-1,53 (3H), 2,22 -2,29 (6H), 5,05 - 5,10 (1H), 5,23 - 5,25 (2H), 6,50 - 6,52 (1H), 6,83-6,87 (1H), 6,97 - 7,00 (2H), 7,28 - 7,31 (2H), 7,35 - 7,38 (3H), 7,50 - 7,51 (1 H)

Rhip. Funct. DE₁₀₀ mg/cm² ⇒ >0,03

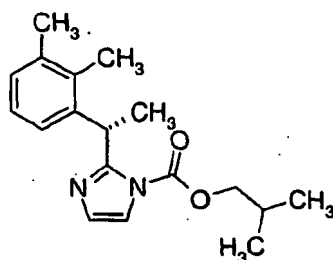
Se preparó de manera similar a partir del Ejemplo 1:



Ej. N°	R ⁶	Precursor	Rhip. MH ⁺ Encontrado/Esperado	Funct. DE ₁₀₀ Funct. mg/cm ²
182		Clorocarbonato de isopropilo	287,4 287,2	0,03

Ejemplo 182**2-[1-(2,3-Dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de isopropilo**

20 RMN ¹H (d₆-Acetona): 1,10 - 1,20 (6H), 1,45 - 1,55 (3H), 2,20 - 2,35 (6H), 4,90 - 5,00 (1H), 5,00 - 5,10 (1H), 6,40 - 6,45 (1H), 6,80 - 6,85 (1H), 8,90 - 7,00 (2H), 7,40 - 7,45 (1H)

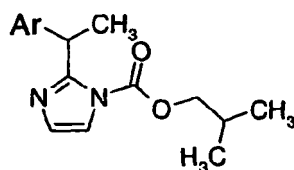
Ejemplo 183**2-[(1S)-1-(2,3-Dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de isobutilo**

5 A una solución del compuesto del Ejemplo 58 (1,00 g, 5,0 mmol) y trietilamina (0,77 ml, 5,5 mmol) en diclorometano anhidro (10 ml) se le añadió gota a gota cloroformiato de isobutilo (2,60 ml, 20 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y después se concentró al vacío. El residuo se repartió entre agua (10 ml) y acetato de etilo (10 ml) y las dos fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4) y se concentraron al vacío.

El residuo se disolvió en acetonitrilo : agua (9:1, 4 ml) y se purificó por cromatografía líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, columna 150 mm x 30 mm LUNA C18(2) 5 μm , 40 ml/min) usando un gradiente de acetonitrilo:agua [65:35 a 95:5]. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron, dando el compuesto del título (150 mg).

10 MH^+ experimental 301,4; esperado 301,2
 RMN ^1H (CDCl_3): 0,89-0,95 (6H), 1,60 - 1,63 (3H), 1,91 - 2,00 (1 H), 2,28 - 2,39 (6H), 3,95 - 4,04 (2H), 5,05-5,11 (1 H), 6,62 - 6,65 (1H), 6,90 - 7,01 (3H), 7,40 - 7,41 (1 H)
 Rhip. Funct. $\text{DE}_{100} \text{ mg/cm}^2 = 0,03$

Se prepararon de manera similar por acilación con clorocarbonato de isobutilo:



15

Ej. N°	Ar	Del Ej.	MH^+ Encontrado/Esperado	Rhip. Funct. $\text{DE}_{100} \text{ mg/cm}^2$
184		52	305,4 305,2	0,3
185		29	323,6 323,2	1
186		1	301,4 301,2	0,01

Ejemplo 184

2-[1-(3-Fluoro-2-metilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de isobutilo

RMN ^1H (CDCl_3): 0,83 - 0,95 (6H), 1,60 - 1,64 (3H), 1,91 - 1,99 (1 H), 2,35 - 2,38 (3H), 3,97 - 4,02 (2H), 5,00 - 5,03 (1H), 6,59 - 6,61 (1 H), 6,80 - 6,85 (1 H), 6,98 - 7,03 (2H), 7,39 - 7,40 (1 H)

20 **Ejemplo 185**

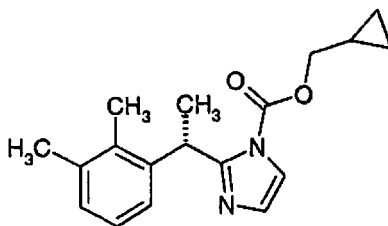
2-[1-(2,6-Difluoro-3-metilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de isobutilo

RMN ^1H (CDCl_3): 0,85 - 0,96 (6H), 1,74-1,78 (3H), 1,95 - 2,00 (1 H), 2,17 - 2,20 (3H), 3,98 - 4,04 (2H), 4,99 - 5,03 (1 H), 6,65 - 6,71 (1 H), 6,90 - 6,97 (2H), 7,39 - 7,41 (1 H)

Ejemplo 186

25 **2-[1-(2,3-Dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de isobutilo**

RMN ^1H (d_6 -Acetona): 0,80 - 0,90 (6H), 1,40 - 1,50 (3H), 1,80 - 1,90 (1H), 2,20 - 2,30 (6H), 3,90-4,00 (2H), 5,00 - 5,10 (1 H), 6,45 - 6,50 (1 H), 6,80 - 6,85 (1 H), 6,90 - 6,95 (2H), 7,45 - 7,50 (1 H)

Ejemplo 189**2-[(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de ciclopropilmetilo**

5 A una mezcla del compuesto del Ejemplo 58 (100 mg, 0,5 mmol) y piridina (90 μ l, 1,1 mmol) en acetonitrilo anhidro (1 ml), a 0 $^{\circ}$ C y en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió difosgeno (33 μ l, 0,28 mmol). La mezcla se agitó a 0 $^{\circ}$ C durante 30 min, antes de la adición de ciclopropilmetanol (43 μ l, 0,55 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se filtró.

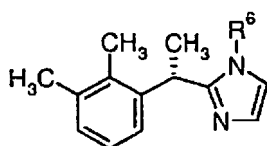
10 El filtrado se purificó por cromatografía líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, columna 150 mm x 22,4 mm LUNA C18(2) 5 μ m, 20 ml/min) usando un gradiente de acetonitrilo:agua [15:85 (3 min) a 98:2 (16 min)]. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron, dando el compuesto del título (30 mg).

MH⁺ experimental 299,4; esperado 299,2

RMN ¹H (CDCl₃): 0,20-0,30 (2H), 0,50 - 0,60 (2H), 1,02 -1,10 (1 H), 1,59 -1,65 (3H), 2,30-2,29 (6H), 3,96-4,05 (2H), 5,03 - 5,10 (1H), 6,62 - 6,65 (1H), 6,91 - 7,00 (3H), 7,40 - 7,41 (1 H)

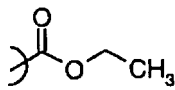
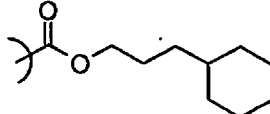
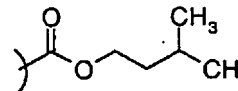
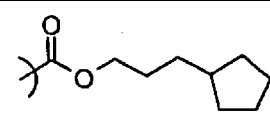
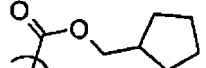
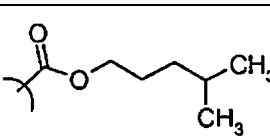
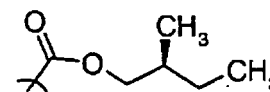
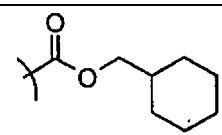
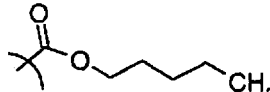
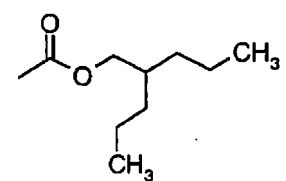
Rhip. Funct. DE₁₀₀ mg/cm² = 0,03

15 **Se prepararon de manera similar al Ejemplo 58:**



Ej. N°	R ⁶	Precursor	MH ⁺ Encontrado/Esperado	Rhip. Funct. DE ₁₀₀ mg/cm ²
194		2-Ciclohexiletanol	355,2 355,2	0,03
200		Ciclobutilmetanol	313,2 313,2	0,03
202		2-Ciclopropiletanol	313,8 313,2	<=10
205		5-Metilhexan-1-ol	300,0 299,2 descarboxilo	>0,03

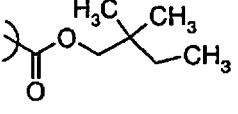
(cont.)

Ej. N°	R ⁶	Precursor	MH ⁺ Encontrado/Esperado	Rhlp. Funct. DE ₁₀₀ mg/cm ²
209		Etanol	273,7 273,2	>0,03
210		3-Ciclohexilpropan-1-ol	369,9 369,3	<=10
211		3-Metilbutan-1-ol	315,7 315,2	>0,03
215		3-Ciclopentilpropan-1-ol	355,9 355,2	>0,03
220		Ciclopentilmetanol	328,1 327,2	<=10
221		4-Metilpentan-1-ol	329,8 329,2	>0,03
224		(2S)-2-Metilbutan-1-ol	316,0 315,2	>0,03
226		Ciclohexilmetanol	341,2 341,2	0,03
230		Pentan-1-ol	315,8 315,2	<=10
232		2-Propilpentan-1-ol	-	>0,03

(cont.)

Ej. N°	R ⁶	Precursor	MH ⁺ Encontrado/Esperado	Rhlp. Funct. DE ₁₀₀ mg/cm ²
233		2-Etilbutan-1-ol	-	<=10
234		2,2-Dimetilpropan-1-ol	315,8 315,2	<=10
236		3,3-Dimetilbutan-1-ol	330,1 329,2	>0,03
239		Propan-1-ol	287,7 287,2	>0,03
243		2,2,4-Trimetilpentan-1-ol	357,3 357,3	0,03
244		Butan-1-ol	301,8 301,2	>0,03
247		4-Ciclohexilbutan-1-ol-4- Ciclohexilbutan-1-ol	383,3 383,3	0,1
249		Pentan-3-ol	315,9 315,2	>0,03
250		(2S)-Pentan-2-ol	-	>0,03
251		(3S)-3,7-Dimetil-octan-1-ol	386,1 385,3	>0,03
253		2,3-Dimetilpentan-1-ol	343,2 343,2	0,1

(cont.)

Ej. N°	R ⁶	Precursor	MH ⁺ Encontrado/Esperado	Rhlp. Funct. DE ₁₀₀ mg/cm ²
254		2,2-Dimetilbutan-1-ol	-	>0,03

Ejemplo 194**2-[(1S)-1-(2,3-Dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de 2-ciclohexiletilo**

5 RMN ¹H (d₆-Acetona): 0,81 - 0,97 (2H), 1,10- 1,30 (4H), 1,42 - 1,55 (5H), 1,59 - 1,70 (5H), 2,27 - 2,29 (3H), 2,36 - 2,38 (3H), 4,20 - 4,30 (2H), 5,04 - 5,09 (1 H), 6,50 - 6,53 (1 H), 6,85 - 6,89 (1 H), 6,95 - 6,99 (2H), 7,46-7,47 (1 H)

Análisis CHN

Predicho: % de C= 74,54, % de H = 8,53, % de N = 7,90

Observado: % de C= 74,31, % de H = 8,50, % de N = 7,95

Ejemplo 20010 **2-[(1S)-1-(2,3-Dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de ciclobutilmetilo**

RMN ¹H (d₆-Acetona): 1,50 -1,55 (3H), 1,70 - 1,80 (2H), 1,80 - 1,90 (2H), 1,90 - 2,02 (2H), 2,25 - 2,27 (3H), 2,35 - 2,37 (3H), 4,12 - 4,21 (2H), 5,03 - 5,09 (1 H), 6,53 - 6,57 (1 H), 6,85 - 6,89 (1 H), 6,95 - 6,98 (2H), 7,46 - 7,47 (1 H)

Ejemplo 20215 **2-[(1S)-1-(2,3-Dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de 2-ciclopropiletilo**

RMN ¹H (d₆-Acetona): 0,00 - 0,05 (2H), 0,35 - 0,40 (2H), 0,60 - 0,68 (1 H), 1,45 - 1,56 (5H), 2,24 - 2,26 (3H), 2,35 - 2,38 (3H), 4,20 - 4,35 (2H), 5,05 - 5,13 (1 H), 6,51 - 6,53 (1 H), 6,84 - 6,88 (1H), 6,92 - 6,98 (2H), 7,49 - 7,50 (1 H)

Ejemplo 20520 **2-[(1S)-1-(2,3-Dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de 5-metilhexilo**

RMN ¹H (d₆-Acetona): 0,80 - 0,84 (6H), 1,15 - 1,20 (2H), 1,25 - 1,30 (2H), 1,49 - 1,61 (5H), 2,26 - 2,28 (3H), 2,37 - 2,39 (3H), 4,19 - 4,25 (2H), 5,05 - 5,10 (1 H), 6,56 - 6,58 (1 H), 6,84 - 6,86 (1 H), 6,95 - 6,98 (2H), 7,48 - 7,50 (1 H)

Ejemplo 20925 **2-[(1S)-1-(2,3-Dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de etilo**

RMN ¹H (d₆-Acetona): 1,17 - 1,21 (3H), 1,51 - 1,53 (3H), 2,26 - 2,28 (3H), 2,36 - 2,38 (3H), 4,19 - 4,26 (2H), 5,03 - 5,08 (1 H), 6,51 - 6,53 (1 H), 6,85 - 6,88 (1 H), 6,96 - 6,99 (2H), 7,47 - 7,49 (1 H)

Ejemplo 21025 **2-[(1S)-1-(2,3-Dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de 3-ciclohexilpropilo**

RMN ¹H (d₆-Acetona): 0,79 - 0,89 (2H), 1,10 - 1,25 (6H), 1,51 - 1,54 (3H), 1,58 - 1,70 (7H), 2,25 - 2,27 (3H), 2,35 - 2,38 (3H), 4,12 - 4,25 (2H), 5,02 - 5,09 (1 H), 6,50 - 6,53 (1 H), 6,84 - 6,89 (1 H), 6,95 - 6,98 (2H), 7,49 - 7,54 (1H)

Ejemplo 21130 **2-[(1S)-1-(2,3-Dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de 3-metilbutilo**

RMN ¹H (d₆-Acetona): 0,81 - 0,87 (6H), 1,43 - 1,60 (6H), 2,27 - 2,29 (3H), 2,36 - 2,38 (3H), 4,19 - 4,27 (2H), 5,03 - 5,08 (1H), 6,51 - 6,53 (1 H), 6,86 - 6,88 (1 H), 6,96 - 6,99 (2H), 7,47 - 7,49 (1 H)

Ejemplo 21535 **2-[(1S)-1-(2,3-Dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de 3-ciclopentilpropilo**

RMN ¹H (d₆-Acetona): 0,99 - 1,05 (2H), 1,22 -1,28 (2H), 1,48 - 1,62 (9H), 1,69 - 1,74 (3H), 2,26 - 2,28 (3H), 2,36 - 2,38 (3H), 4,15 - 4,22 (2H), 5,03 - 5,08 (1H), 6,51 - 6,53 (1H), 6,85 - 6,87 (1H), 6,95 - 6,98 (2H), 7,47 - 7,49 (1H)

Ejemplo 220**2-[(1S)-1-(2,3-Dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de ciclopentilmetilo**

RMN ¹H (d₆-Acetona): 1,17-1,25 (2H), 1,45 - 1,70 (11 H), 2,15 - 2,21 (1 H), 2,25 - 2,26 (3H), 2,35 - 2,37 (3H), 4,04 - 4,19 (2H), 5,04 - 5,10 (1H), 6,52 - 6,55 (1H), 6,83 - 6,88 (1H), 6,95 - 6,98 (2H), 7,47 - 7,48 (1H)

5 **Ejemplo 221****2-[(1S)-1-(2,3-Dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de 4-metilpentilo**

RMN ¹H (d₆-Acetona): 0,80 - 0,85 (6H), 1,12 - 1,20 (2H), 1,50 - 1,56 (4H), 1,58-1,61 (2H), 2,27 - 2,29 (3H), 2,35 - 2,37 (3H), 4,14 - 4,19 (1 H), 4,20 - 4,24 (1 H), 5,04 - 5,08 (1 H), 6,52 - 6,55 (1 H), 6,85 - 6,87 (1 H), 6,93 - 6,97 (2H), 7,47 - 7,49 (1 H)

10 **Ejemplo 224****2-[(1S)-1-(2,3-Dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de (2S)-2-metilbutilo**

RMN ¹H (d₆-Acetona): 0,90 - 0,95 (3H), 1,10 - 1,20 (1 H), 1,32 - 1,41 (1 H), 1,54 - 1,56 (3H), 1,65 - 1,71 (1 H), 2,25 - 2,27 (3H), 2,34 - 2,36 (3H), 4,03 - 4,05 (2H), 5,04 - 5,08 (1 H), 6,52 - 6,54 (1 H), 6,83 - 6,86 (1 H), 6,96 - 7,00 (2H), 7,48,- 7,50 (1 H)

15 **Ejemplo 226****2-[(1S)-1-(2,3-Dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de ciclohexilmetilo**

RMN ¹H (d₆-Acetona): 0,82 - 0,99 (2H), 1,05 - 1,23 (3H), 1,50 - 1,55 (3H), 1,56 - 1,70 (6H), 2,25 - 2,27 (3H), 2,37 - 2,39 (3H), 3,98 - 4,08 (2H), 5,02 - 5,09 (1 H), 6,49 - 6,52 (1 H), 6,83 - 6,86 (1 H), 6,96 - 6,99 (2H), 7,48 - 7,49 (1 H)

Análisis CHN

20 Predicho: % de C= 74,08, % de H = 8,29, % de N = 8,23

Observado: % de C = 74,09, % de H = 8,27, % de N = 8,27

Ejemplo 230**2-[(1S)-1-(2,3-Dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de pentilo**

25 RMN ¹H (d₆-Acetona): 0,81 - 0,86 (3H), 1,20 - 1,33 (4H), 1,53 - 1,56 (3H), 1,59 - 1,62 (2H), 2,26 - 2,27 (3H), 2,35 - 2,36 (3H), 4,17 - 4,25 (2H), 5,04 - 5,10 (1 H), 6,52 - 6,54 (1 H), 6,83 - 6,87 (1 H), 6,95 - 6,97 (2H), 7,49 - 7,50 (1 H)

Ejemplo 232**2-[(1S)-1-(2,3-Dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de 2-propilpentilo**

RMN ¹H (d₆-Acetona): 0,90 - 0,97 (6H), 1,20 - 1,38 (8H), 1,54 - 1,58 (3H), 1,65 - 1,72 (1 H), 2,27 - 2,29 (3H), 2,36 - 2,38 (3H), 4,10 - 4,19 (2H), 5,10-5,15 (1 H), 6,55 - 6,58 (1 H), 6,85 - 6,88 (1 H), 6,96 - 6,99 (2H), 7,44 - 7,46 (1 H)

30 **Ejemplo 233****2-[(1S)-1-(2,3-Dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de 2-etilbutilo**

RMN ¹H (d₆-Acetona): 0,90 - 0,96 (6H), 1,24 - 1,36 (4H), 1,54 - 1,58 (4H), 2,27 - 2,29 (3H), 2,36 - 2,38 (3H), 4,10 - 4,15 (1 H), 4,16 - 4,20 (1 H), 5,07 - 5,11 (1 H), 5,57 - 5,59 (1H), 6,83 - 6,87 (1 H), 6,95 - 6,98 (2H), 7,46 - 7,48 (1 H)

Ejemplo 23435 **2-[(1S)-1-(2,3-Dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de 2,2-dimetilpropilo**

RMN ¹H (d₆-Acetona): 0,95 - 0,98 (9H), 1,54 - 1,57 (3H), 2,26 - 2,28 (3H), 2,32 - 2,34 (3H), 3,90 - 3,94 (1 H), 3,96 - 4,00 (1 H), 5,09 - 5,13 (1 H), 6,57 - 6,59 (1 H), 6,84 - 6,88 (1 H), 6,94 - 6,98 (2H), 7,55 - 7,57 (1H)

Ejemplo 236**2-[(1S)-1-(2,3-Dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de 3,3-dimetilbutilo**

40 RMN ¹H (d₆-Acetona): 0,89 - 0,92 (3H), 1,48 - 1,57 (5H), 2,28 - 2,30 (3H), 2,37 - 2,39 (3H), 4,20 - 4,25 (1 H), 4,30 - 4,35 (1 H), 5,02 - 5,08 (1 H), 6,51 - 6,53 (1 H), 6,84 - 6,87 (1 H), 6,96 - 6,99 (2H), 7,45 - 7,47 (1H)

Ejemplo 239**2-[(1S)-1-(2,3-Dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de propilo**

RMN ¹H (d₆-Acetona): 0,82 - 0,86 (3H), 1,55 - 1,58 (3H), 1,60 - 1,66 (2H), 2,27 - 2,29 (3H), 2,36 - 2,38 (3H), 4,10 - 4,20 (2H), 5,04 - 5,10 (1 H), 6,53 - 6,55 (1 H), 6,85 - 6,88 (1 H), 6,96 - 6,99 (2H), 7,49 - 7,51 (1 H)

5 **Ejemplo 243****2-[(1S)-1-(2,3-Dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de 2,2,4-trimetilpentilo**

RMN ¹H (d₆-Acetona): 0,82 - 0,90 (6H), 0,95 - 0,97 (6H), 1,20 - 1,22 (2H), 1,53 - 1,57 (3H), 1,61 - 1,71 (1H), 2,25 - 2,27 (3H), 2,35 - 2,37 (3H), 3,95 - 4,01 (2H), 5,10 - 5,15 (1 H), 6,55 - 6,58 (1 H), 6,84 - 6,87 (1H), 6,95 - 7,00 (2H), 7,49 - 7,50 (1 H)

10 **Análisis CHN**

Predicho: % de C = 74,12, % de H = 9,05, % de N = 7,86

Observado: % de C = 74,22, % de H = 9,05, % de N = 7,91

Ejemplo 244**2-[(1S)-1-(2,3-Dimetilfenil)-1H-imidazol-carboxilato de butilo**

15 RMN ¹H (d₆-Acetona): 0,82 - 0,88 (3H), 1,21 - 1,28 (2H), 1,54 - 1,60 (5H), 2,28 - 2,30 (3H), 2,37 - 2,39 (3H), 4,17 - 4,25 (2H), 5,03 - 5,07 (1H), 6,52 - 6,54 (1 H), 6,82 - 6,85 (1 H), 6,97 - 7,00 (2H), 7,47 - 7,49 (1 H)

Ejemplo 247**2-[(1S)-1-(2,3-Dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de 4-ciclohexilbutilo**

20 RMN ¹H (d₆-Acetona): 0,80 - 0,90 (2H), 1,10-1,25 (8H), 1,50 - 1,70 (10H), 2,27 - 2,29 (3H), 2,37 - 2,39 (3H), 4,15 - 4,26 (2H), 5,02 - 5,10 (1 H), 6,50 - 6,52 (1 H), 6,84 - 6,87 (1 H), 6,96 - 7,00 (2H), 7,47 - 7,48 (1 H)

Ejemplo 249**2-[(1S)-1-(2,3-Dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de 1-etilpropilo**

RMN ¹H (d₆-Acetona): 0,72 - 0,78 (3H), 1,44 - 1,53 (7H), 2,25 - 2,28 (3H), 2,32 - 2,35 (3H), 4,74 - 4,79 (1H), 5,01 - 5,06 (1 H), 6,42 - 6,44 (1 H), 6,82 - 6,86 (1 H), 6,96 - 6,99 (2H), 7,50 - 7,52 (1 H)

25 **Ejemplo 250****2-[(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de (1S)-1-metilbutilo**

RMN ¹H (d₆-Acetona): 0,89 - 0,93 (3H), 1,10 - 1,22 (5H), 1,41 - 1,52 (5H), 2,25 - 2,28 (3H), 2,36 - 2,39 (3H), 4,89 - 4,95 (1 H), 5,01 - 5,06 (1H), 6,41 - 6,46 (1H), 6,85 - 6,90 (1H), 6,96 - 6,99 (2H), 7,47 - 7,49 (1H)

Ejemplo 25130 **2-[(1S)-1-(2,3-Dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de (3S)-3,7-dimetiloctilo**

RMN ¹H (d₆-Acetona): 0,91 - 0,96 (3H), 1,10-1,16 (3H), 1,20 -1,30 (3H), 1,38 - 1,43 (1 H), 1,45 - 1,55 (5H), 1,60 - 1,85 (1 H), 2,29 - 2,31 (3H), 2,36 - 2,38 (3H), 4,20 -4,30 (2H), 5,05 - 5,10 (1 H), 6,51 - 6,53 (1 H), 6,83 - 6,85 (1 H), 6,96 - 6,98 (2H), 7,46 - 7,48 (1 H)

Ejemplo 25335 **2-[(1S)-1-(2,3-Dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de 2,3-dimetilpentil**

RMN ¹H (d₆-Acetona): 0,75 - 0,88 (6H), 1,10 - 1,21 (1 H), 1,30 - 1,43 (2H), 1,52 - 1,55 (3H), 1,79 - 1,88 (1H), 2,25 - 2,27 (3H), 2,34 - 2,36 (3H), 4,00 - 4,25 (2H), 5,02 - 5,11 (1 H), 6,50 - 6,52 (1H), 6,84 - 6,87 (1H), 6,96 - 6,99 (2H), 7,44 - 7,46 (1H)

Ejemplo 25440 **2,2-Dimetilbutil 2-****[(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1N-imidazol-1-carboxilato**

RMN ¹H (d₆-Acetona): 0,79 - 0,83 (3H), 0,90 - 0,92 (6H), 1,25 - 1,33 (2H), 1,52 - 1,55 (3H), 2,24 - 2,26 (3H), 2,33 - 2,35 (3H), 3,90 - 3,95 (1 H), 4,00 -4,04 (1 H), 5,10 - 5,15 (1 H), 6,57 - 6,59 (1H), 6,85 - 6,88 (1 H), 6,94 - 6,97 (2H),

7,49 - 7,50 (1 H)

Preparaciones**Preparación 1****2-[1-(2,3-Dimetilfenil)vinil]-1H-imidazol**

- 5 El compuesto de la Preparación 13 (80 mg, 0,37 mmol) se agitó a 50 °C en cloruro de tionilo (2 ml) durante 1 h. La reacción se interrumpió en agua enfriada con hielo (5 ml) y después se basificó con una solución acuosa diluida de hidróxido acuoso. Después, la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 10 ml). Los extractos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (72 mg).

Síntesis alternativa

- 10 Una solución de cloruro de tionilo (37 ml, 498 mmol) en acetonitrilo (200 ml) se añadió al compuesto de la Preparación 13 (48,90 g, 226 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después se vertió en hielo/agua (600 ml), tiempo durante el cual la temperatura interna se mantuvo a <25 °C. Después, la mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de una solución acuosa de hidróxido sódico (4 N) mientras se mantenía la temperatura a <35 °C. La mezcla se ajustó a pH 6 y la suspensión obtenida se filtró a temperatura ambiente. El sólido cristalino de color beige claro obtenido se lavó con agua (100 ml) y se secó al vacío a 60 °C para dar el compuesto del título (30,6 g). MH⁺ experimental 199,2; esperado 199,1

Síntesis alternativa

- 20 A una solución del compuesto de la Preparación 195 (1,0kg, 3,25 mol) en 2-propanol (10L) se le añadió paladio (10 % en peso sobre carbono, 100,0 g) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C en una atmósfera de hidrógeno (0,31-0,41 MPa (45 - 60 psi)) durante 24 h. La mezcla se enfrió y se filtró a través de Hyflo Super Cel®, lavando a través de con 2-propanol (2 x 250 ml). El filtrado se concentró al vacío se diluyó con acetonitrilo (1300 ml) y se agitó para obtener una solución. Después, a esta solución se le añadió gota a gota ácido sulfúrico (conc., 1,2 l). La mezcla de reacción se agitó a 55 °C durante 18 h. La mezcla se enfrió a -5 °C, se inactivó con agua (12,5 l) y se ajustó a pH 10 mediante la adición de una solución acuosa de hidróxido sódico (50%). El sólido resultante se recogió por filtración, se suspendió de nuevo con agua (15,0 l), se filtró, se lavó con agua (2,5 l) y se secó al vacío a 50 °C para dar el compuesto del título (0,413 kg, pureza por HPLC del 99,80%).

Preparación 2**2-[(1-(2,3-Difluorofenil)vinil]-1H-imidazol**

- 30 Una solución del compuesto de la Preparación 14 (240 mg, 1,1 mmol) y cloruro de tionilo (1,56 ml, 21,4 mmol) en acetonitrilo(5 ml) se calentó a 70 °C durante 10 h y después se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se concentró al vacío y al residuo se le añadió tolueno. Esta solución se concentró al vacío y se repitió el procedimiento. Después, el residuo se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (30 ml). Las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se agitaron con carbón activado, antes de filtrarlas y concentrarlas al vacío para dar el compuesto del título (325 mg). MH⁺ experimental 207,1; esperado 207,1

Se prepararon de manera similar:

Prep. N°	Nombre	MH ⁺ Encontrado/Esperado	De la Prep.	A partir de
3	2-[1-(2-Cloro-6-fluoro-3-metilfenil)vinil]-1H-imidazol	237,1 237,1	88	1-(2-Cloro-6-fluoro-3-metil-fenil)-1-(1H-imidazol-2-il)etanol
4	2-[1-(4-Fluoro-3-metil-fenil)vinil]-1H-imidazol	203,1 203,1	15	1-(4-Fluoro-3-metilfenil)-1-(1H-imidazol-2-il)etanol
5	2-[1-(2,6-Difluorofenil)vinil]-1H-imidazol	207,3 207,1	16	1-(2,6-Difluorofenil)-1-(1H-imidazol-2-il)etanol
6	2-[1-(3-Fluoro-2-metil-fenil)vinil]-1H-imidazol	203,3 203,1	17	1-(3-Fluoro-2-metilfenil)-1-(1H-imidazol-2-il)etanol
7	2-[1-(3-Fluorofenil)vinil]-1H-imidazol	189,3 189,1	18	1-(3-Fluorofenil)-1-(1H-imidazol-2-il)etanol

(cont.)

Prep. N°	Nombre	MH ⁺ Encontrado/Esperado	De la Prep.	A partir de
8	2-{1-[2-Cloro-3-(trifluorometil)-fenil]vinil}-1 <i>H</i> -imidazol	273,1 273,0	21	1-[2-Cloro-3-(trifluorometil)-fenil]-1-(1 <i>H</i> -imidazol-2-il)etanol
9	2-[1-(3-Fluoro-5-metilfenil)-vinil]-1 <i>H</i> -imidazol	-	19	1-(3-Fluoro-5-metilfenil)-1-(1 <i>H</i> -imidazol-2-il)etanol
10	2-[1-(3,5-Difluorofenil)vinil]-1 <i>H</i> -imidazol	-	22	1-(3,5-Difluorofenil)-1-(1 <i>H</i> -imidazol-2-il)etanol
11	2-[1-(5-Metoxi-2,4-dimetilfenil)vinil]-1 <i>H</i> -imidazol	229,3 229,1	20	1-(1 <i>H</i> -imidazol-2-il)-1-(5-metoxi-2,4-dimetilfenil)etanol
12	2-{1-[2-Fluoro-3-(trifluorometil)-fenil]vinil}-1 <i>H</i> -imidazol	257,4 257,1	23	1-[2-Fluoro-3-(trifluorometil)-fenil]-1-(1 <i>H</i> -imidazol-2-il)etanol

Preparación 13**1-(2,3-Dimetilfenil)-1-(1*H*-imidazol-2-il)etanol**

5 Se disolvieron 1-(dietoximetil)imidazol (76,0 g, 446 mmol) y *N,N,N,N*-tetrametiletileno diamina (67,6 ml, 446 mmol) en 2-metiltetrahydrofurano (400 ml) y se enfrió a -40 °C, en atmósfera de nitrógeno. Se añadió lentamente *n*-butil-litio (2,5 M en hexano, 180 ml, 446 mmol) manteniendo la temperatura de reacción a < -25 °C durante todo el periodo. La mezcla de reacción se agitó durante una y se dejó calentar a 0 °C, después de lo cual se añadió 2,3-dimetilacetofenona (44,00 g, 297,00 mmol) se añadió mientras que se mantenía la temperatura de reacción a < 15

10 °C durante todo el periodo. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se interrumpió con ácido clorhídrico acuoso (2 N, 1 l). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (500 ml) y a la fase acuosa se le añadió carbonato sódico. Después, la fase acuosa se extrajo además con acetato de etilo (800 ml) y los extractos combinados se lavaron con agua (500 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (48,9 g). MH⁺ experimental 217,2; esperado 217,1

15 Síntesis alternativa

A una solución de bromuro de metilmagnesio (0,63 ml, 0,88 mmol) se le añadió una solución agitada del compuesto de la Preparación 24 (80 mg, 0,4 mmol) en tetrahydrofurano anhidro a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min, se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio, se basificó con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con diclorometano (2 x 3 ml). Las fases orgánicas se secaron (MgSO₄) y se

20 concentraron al vacío para dar el compuesto del título (85 mg) MH⁺ experimental 217,2; esperado 217,1

Preparación 14**1-(2,3-Difluorofenil)-1-(1*H*-imidazol-2-il)etanol**

A una solución del compuesto de la Preparación 25 (450 mg, 2,2 mmol) en tetrahydrofurano (5 ml), a 0 °C, se le añadió bromuro de metilmagnesio (3 M en éter dietílico, 2,16 ml, 6,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A la mezcla se le añadió ácido clorhídrico (0,1M, 15 ml) y la mezcla se basificó mediante la adición de una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío para dar el

25 compuesto del título (240 mg) MH⁺ experimental 225,1; esperado 225,1

Se prepararon de manera similar:

30

Prep. N°	Nombre	MH ⁺ Encontrado/Esperado	De la Prep.	A partir de
15	1-(4-Fluoro-3-metilfenil)-1-(1 <i>H</i> -imidazol-2-il)etanol	221,1 221,1	26	(4-Fluoro-3-metilfenil) (1 <i>H</i> -imidazol-2-il)metanona
16	1-(2,6-Difluorofenil)-1-(1 <i>H</i> -imidazol-2-il)etanol	-	27	(2,6-Difluorofenil)(1 <i>H</i> -imidazol-2-il)metanona

(cont.)

Prep. Nº	Nombre	MH+ Encontrado/Esperado	De la Prep.	A partir de
17	1-(3-Fluoro-2-metilfenil)-1-(1 <i>H</i> -imidazol-2-il)etanol	-	28	(3-Fluoro-2-metilfenil) (1 <i>H</i> -imidazol-2-il)metanona
18	1-(3-Fluorofenil)-1-(1 <i>H</i> -imidazol-2-il)etanol	-	29	(3-Fluorofenil)(1 <i>H</i> -imidazol-2-il)metanona
19	1-(3-Fluoro-5-metilfenil)-1-(1 <i>H</i> -imidazol-2-il)etanol	-	31	(3-Fluoro-5-metilfenil) (1 <i>H</i> -imidazol-2-il)metanona
20	1-(1 <i>H</i> -imidazol-2-il)-1-(5-metoxi-2,4-dimetilfenil)etanol	247,4 247,1	34	1 <i>H</i> -imidazol-2-il(5-metoxi-2,4-dimetilfenil) metanona

Preparación 16RMN ¹H (CD₃OD): 2,00 - 2,05 (3H), 6,84 - 6,95 (4H), 7,26 - 7,34 (1H)**Preparación 18**5 RMN ¹H (CD₃OD): 1,89 -1,92 (3H), 6,89 - 6,96 (3H), 7,18 - 7,23 (2H), 7,25 - 7,31 (1H)**Preparación 19**RMN ¹H (CDCl₃): 1,20 - 1,25 (3H), 2,21 - 2,27 (3H), 6,62 - 6,66 (1H), 6,80 - 7,00 (3H), 7,41 - 7,49 (1H)**Preparación 21****1-[2-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]-1-(1*H*-imidazol-2-il)etanol**

10 A una solución del compuesto de la Preparación 30 (1,1 g, 4,0 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml), a -78 °C, se le añadió gota a gota metililitio (1,6 M en éter dietílico, 3 ml, 4,8 mmol). Después de agitar durante 2 h, se añadió ácido clorhídrico frío (0,1 M) y la mezcla se ajustó a pH 7 mediante la adición de carbonato potásico. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y los extractos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (600 mg).

15 **Se prepararon de manera similar:**

Prep. Nº	Nombre	MH+ Encontrado/Esperado	de la Prep.	A partir de
22	1-(3,5-Difluorofenil)-1-(1 <i>H</i> -imidazol-2-il)etanol	225,4 225,1	32	(3,5-Difluorofenil)(1 <i>H</i> -imidazol-2-il)metanona
23	1-[2-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1-(1 <i>H</i> -imidazol-2-il)etanol	275,5 275,1	33	[2-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil] (1 <i>H</i> -imidazol-2-il)-metanona

Preparación 25**(2,3-difluorofenil)(1*H*-imidazol-2-il)metanona**

20 A una solución del compuesto de la Preparación 37 (350 mg, 1,67 mmol) en diclorometano (20 ml) se le añadió Peryodinano Dess-Martin (780 mg, 1,80 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se filtró a través de sílice, lavando a través de con diclorometano y acetato de etilo y el filtrado se concentró al vacío. Al residuo se le añadió acetato de etilo (100 ml) y la solución se lavó con una solución acuosa de metabisulfito sódico (10%, 40 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (450 mg) MH⁺ experimental 209,1; esperado 209,1

Se prepararon de manera similar

Prep. N°	Nombre	MH ⁺ Encontrado/Esperado	de la Prep.	A partir de
26	(4-Fluoro-3-metilfenil)(1 <i>H</i> -imidazol-2-il)metanona	205,3 205,1	38	(4-Fluoro-3-metilfenil)(1 <i>H</i> -imidazol-2-il)metanol
27	(2,6-Difluorofenil)(1 <i>H</i> -imidazol-2-il)metanona	209,1 209,1	39	(2,6-Difluorofenil)(1 <i>H</i> -imidazol-2-il)metanol
28	(3-Fluoro-2-metilfenil)(1 <i>H</i> -imidazol-2-il)metanona	205,3 205,1	40	(3-Fluoro-2-metilfenil)(1 <i>H</i> -imidazol-2-il)metanol
29	(3-Fluorofenil)(1 <i>H</i> -imidazol-2-il)metanona	191,1 191,1	41	(3-Fluorofenil)(1 <i>H</i> -imidazol-2-il)metanol
30	[2-Cloro-3-(trifluorometil)fenil](1 <i>H</i> -imidazol-2-il)metanona	Sin datos	42	[2-Cloro-3-(trifluorometil)fenil](1 <i>H</i> -imidazol-2-il)metanol
31	(3-Fluoro-5-metilfenil)(1 <i>H</i> -imidazol-2-il)metanona	205,3 205,1	43	(3-Fluoro-5-metilfenil)(1 <i>H</i> -imidazol-2-il)metanol
32	(3,5-Difluorofenil)(1 <i>H</i> -imidazol-2-il)metanona	209,3 209,1	44	(3,5-Difluorofenil)(1 <i>H</i> -imidazol-2-il)metanol
33	[2-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil](1 <i>H</i> -imidazol-2-il)metanona	259,4 259,1	46	[2-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil](1 <i>H</i> -imidazol-2-il)metanol

Preparación 34

1*H*-imidazol-2-il(5-metoxi-2,4-dimetilfenil)metanona

- 5 A una solución del compuesto de la Preparación 45 (433 mg, 1,8 mmol) en acetato de etilo (10 ml) se le añadió óxido de manganeso (IV) (810 mg, 9,3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se filtró a través de ArboceI®, lavando a través de con acetato de etilo y el filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título (440 mg). MH⁺ experimental 231,3; esperado 231,1

Preparación 35

1-(2,3-Dimetilfenil)propan-1-ona

- 15 Una mezcla del compuesto de la Preparación 192 (1,0 g, 6,1 mmol) y Peryodinano Dess-Martin (2,58 g, 6,1 mmol) en diclorometano (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después, la mezcla se purificó por cromatografía en columna (sílice), eluyendo con diclorometano:ciclohexano [1:1]. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron, dando el compuesto del título (0,95 g). RMN ¹H (CDCl₃): 1,11-1,19 (3H), 2,23 - 2,29 (6H), 2,79 - 2,87 (2H), 7,07-7,12 (1 H), 7,17 - 7,27 (3H)

Preparación 36

(1-Bencil-1*H*-imidazol-2-il)(2,3-dimetilfenil)metanona

- 20 Una solución de ácido 2,3-dimetilbenzoico (100 g, 666 mmol) en cloruro de tionilo (350 ml) se calentó a 80 °C durante 1 h, antes de enfriar a temperatura ambiente y concentrar al vacío. Al residuo se le añadió tolueno (100 ml) y la solución se concentró de nuevo al vacío. El cloruro de ácido intermedio se añadió a una mezcla de 1-bencilimidazol (100 g, 632 mmol) y trietilamina (100 ml) en acetonitrilo (1 l) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y al residuo se le añadió éter dietílico (500 ml) y acetato de etilo (50 ml). Esta solución se lavó con agua (500 ml) y una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (500 ml), se filtró a través de gel de sílice (100 g) y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (182 g). MH⁺ experimental 291,4; esperado 291,1

Síntesis alternativa

5 A una solución de ácido 2,3-dimetilbenzoico (20 kg, 13,2 mol) en tolueno (20L) se le añadió N,N-dimetilformamida (20 ml), seguido de cloruro de oxalilo (2,0kg, 15,6 mol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y se controló por cromatografía de capa fina. Cuando fue necesario, se añadió exceso de cloruro de oxalilo (25 g) hasta que no se observó más material de partida. Los excesos de tolueno y cloruro de oxalilo se retiraron por destilación al vacío a una temperatura por debajo de 70 °C. Al residuo se añadió tolueno (150 ml) y la mezcla se concentró de nuevo al vacío para dar cloruro de 2,3-dimetilbenzoílo (2,0 kg).

10 A una solución de 1-bencil-1*H*-imidazol (1,69 Kg, 10,56 mol) en diclorometano (14,0 l), a -7 °C, se le añadió trietilamina (1,61 kg, 10,56 mol). Después, se añadió gota a gota a una solución de cloruro de 2,3-dimetilbenzoílo (2,0 kg, 11,99 moles) en diclorometano (6,0L) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se controló por cromatografía de capa fina. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua (5,0 l) y la mezcla se agitó durante 15 min más. Las dos fases se separaron y la fase orgánica se concentró al vacío. Al residuo se le añadió tolueno (8,0 l) y la solución se enfrió a -5 °C, antes de la adición de ácido clorhídrico (5 N, 8,0 l). Las dos fases se separaron y la fase acuosa se ajustó a pH 9-12, mediante la adición de una solución acuosa de hidróxido sódico (50%), y se extrajo con tolueno (4,0 l y después 8,0 l). Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (2,8 kg).

Preparación 37**(2,3-Difluorofenil)(1*H*-imidazol-2-il)metanol**

20 A una solución de 1-(dietoximetil)-1*H*-imidazol (1,65 ml, 10,1 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml), a -60 °C y en atmósfera de nitrógeno, se le añadió *n*-butil-litio (2,5 M en hexanos, 4,03 ml, 10,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -60 °C durante 1 h, antes de la adición de 2,3-difluorobenzaldehído (1,00 ml, 9,2 mmol), y después se dejó calentar a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se concentró al vacío y al residuo se le añadió acetato de etilo (50 ml) y ácido clorhídrico (3M, 50 ml). Las dos fases se separaron, la fase acuosa se basificó con una solución acuosa de hidróxido sódico (20%) y se extrajo con acetato de etilo (3 x100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío y el residuo se cristalizó de nuevo en 2-propanol para dar el compuesto del título (1,25 g) MH⁺ experimental 211,1; esperado 211,1

Se prepararon de manera similar:

Nº	Nombre de Prep.	MH+ Encontrado/Esperado	De	A partir de
38	(4-Fluoro-3-metilfenil)(1 <i>H</i> -imidazol-2-il)metanol	207,2 207,1	-	4-Fluoro-3-metil-benzaldehído
39	(2,6-Difluorofenil)(1 <i>H</i> -imidazol-2-il)metanol	211,1 211,1	-	2,6-Difluoro-benzaldehído
40	(3-Fluoro-2-metilfenil)(1 <i>H</i> -imidazol-2-il)metanol	207,3 207,1	-	3-Fluoro-2-metil-benzaldehído
4141	(3-Fluorofenil)(1 <i>H</i> -imidazol-2-193,1 il)metanol	193,1	-	3-Fluoro-benzaldehído-3-Fluoro-benzaldehído
42	[2-Cloro-3-(trifluorometil)-fenil](1 <i>H</i> -imidazol-2-il)metanol	-	-	2-Cloro-3-(trifluorometil)-benzaldehído
43	(3-Fluoro-5-metilfenil)(1 <i>H</i> -imidazol-2-il)metanol	207,3 207,1	-	3-Fluoro-5-metil-benzaldehído
44	(3,5-Difluorofenil)(1 <i>H</i> -imidazol-2-il)metanol	211,3 211,1	-	3,5-Difluoro-benzaldehído
45	1 <i>H</i> -imidazol-2-il(5-metoxi-2,4-dimetilfenil)metanol	233,3 233,1	Prep. 190	5-Metoxi-2,4-dimetil-benzaldehído
46	[2-Fluoro-3-(trifluorometil)-fenil](1 <i>H</i> -imidazol-2-il)metanol	261,4 261,1	-	2-Fluoro-3-(trifluorometil)-benzaldehído

Preparación 47**2-[1-(2,3-Dimetilfenil)prop-1-en-1-il]-1H-imidazol**

5 Una solución del compuesto de la Preparación 83 (350 mg, 1,52 mmol) en ácido clorhídrico (2 N, 50 ml) se calentó a reflujo durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se repartió entre diclorometano (20 ml) y una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico (20 ml). Las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (255 mg). MH⁺ experimental 213,2; esperado 213,1

Preparación 48**2-[1-(3-Metilfenil)vinil]-1H-imidazol**

10 Una solución del compuesto de la Preparación 78 (850 mg, 4,2 mmol) en ácido clorhídrico (6N, 20 ml) se calentó a reflujo durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se repartió entre diclorometano (20 ml) y agua (10 ml). La mezcla se ajustó a pH 7 mediante la adición de una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y las dos fases se separaron. La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (800 mg). MH⁺ experimental 185,3; esperado 185,1

15 **Se preparó de manera similar:**

Prep. N°	Nombre	MH ⁺ Encontrado/Esperado	De la Prep.	A partir de
49	2-[1-(2,5-Dimetilfenil)vinil]-1H-imidazol	217,0 217,3	80	1-(2,5-Dimetilfenil)-1-(1H-imidazol-2-il)etanol
50	2-[1-(3,5-Dimetilfenil)vinil]-1H-imidazol	199,3 199,1	82	1-(3,5-Dimetilfenil)-1-(1H-imidazol-2-il)etanol
51	2-{1-[2-(Trifluorometil)fenil]vinil}-1H-imidazol	239,4 239,1	79	1-(1H-imidazol-2-il)-1-[2-(trifluorametil)fenil] etanol
52	2-[1-(2,3-Diclorofenil)vinil]-1H-imidazol	239,2 239,0	84	1-(2,3-Diclorofenil)-1-(1H-imidazol-2-il)etanol
53	2-[1-(3,4-Diclorofenil)vinil]-1H-imidazol	239,2 239,0	85	1-(3,4-Diclorofenil)-1-(1H-imidazol-2-il)etanol
54	2-[1-(3-Clorofenil)vinil]-1H-imidazol	205,1 205,3	86	1-(3-Clorofenil)-1-(1H-imidazol-2-il)etanol
55	2-[1-(2,5-Diclorofenil)vinil]-1H-imidazol	239,2 239,0	87	1-(2,5-Diclorofenil)-1-(1H-imidazol-2-il)etanol
56	2-[1-(2,4-Diclorofenil)vinil]-1H-imidazol	239,2 239,0	98	1-(2,4-Diclorofenil)-1-(1H-imidazol-2-il)etanol
57	2-(1-Fenilvinil)-1H-imidazol	171,2 171,1	99	1-(1H-imidazol-2-il)-1-feniletanol
58	2-[1-(4-Metilfenil)vinil]-1H-imidazol	185,3 185,1	100	1-(1H-imidazol-2-il)-1-(4-metilfenil)etanol
59	2-(1-Mesitilvinil)-1H-imidazol	213,4 213,1	101	-(1H-imidazol-2-il)-1-mesitiletanol
60	2-{1-[3-(Trifluorometil)fenil]vinil}-1H-imidazol	239,3 239,1	102	1-(1H-imidazol-2-il)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-etanol
61	2-{1-[4-(Trifluorometil)fenil]vinil}-1H-imidazol	239,3 239,1	103	1-(1H-imidazol-2-il)-1-[4-(1H-imidazol-2-il)-1-(14-(trifluorometil)fenil]-etanol
62	2-[1-(3-Metoxi-2-metilfenil)vinil]-1H-imidazol	215,3 215,1	104	1-(1H-imidazol-2-il)-1-(3-metoxi-2-metilfenil) etanolmetilfenil)etanol

(cont.)

Prep. N°	Nombre	MH ⁺ Encontrado/Esperado	De la Prep.	A partir de
63	2-[1-(2-Etil-3-metilfenil)-vinil]-1 <i>H</i> -imidazol	213,3 213,1	105	1-(2-Etil-3-metilfenil)-1-(1 <i>H</i> -imidazol-2-il)etanol
64	2-[1-(2-Bromo-3,5,6-trimetilfenil)vinil]-1 <i>H</i> -imidazol	291,3 291,0	106	1-(2-Bromo-3,5,6-trimetilfenil)-1-(1 <i>H</i> -imidazol-2-il)etanol
65	2-[1-[3-(Trifluorometoxi)fenil]vinil]-1 <i>H</i> -imidazol	255,1 255,1	107	1-(1 <i>H</i> -imidazol-2-il)-1-[3-(trifluorometoxi) fenil]etanol
66	2-[1-(2,6-Dimetilfenil)vinil]-1 <i>H</i> -imidazol	199,3 199,1	109	1-(2,6-Dimetilfenil)-1-(1 <i>H</i> -imidazol-2-il)etanol

Preparación 67**2-[1-(2-Cloro-3-metilfenil)vinil]-1*H*-imidazol**

- 5 Una solución del compuesto de la Preparación 97 (1,22 g, 5,2 mmol) en reactivo de Eaton (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. A la mezcla se le añadió acetato de etilo y una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y las dos fases se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (1,00 g). MH⁺ experimental 219,3; esperado 219,1

Se prepararon de manera similar:

Prep. N°	Nombre	MH ⁺ Encontrado/Esperado	de la Prep.	A partir de
68	2-[1-(3-Cloro-4-metilfenil)-vinil]-1 <i>H</i> -imidazol	219,3 219,1	93	1-(3-Cloro-4-metilfenil)-1-(1 <i>H</i> -imidazol-2-il)etanol
69	2-[1-(3-Cloro-2-metil-fenil)vinil]-1 <i>H</i> -imidazol	219,3 219,1	94	1-(3-Cloro-2-metilfenil)-1-(1 <i>H</i> -imidazol-2-il)etanol
70	2-[1-(2-Cloro-5-metoxi-fenil)vinil]-1 <i>H</i> -imidazol	235,3 235,1	95	1-(2-Cloro-5-metoxifenil)-1-(1 <i>H</i> -imidazol-2-il)etanol
71	2-[1-(2-Cloro-5-metil-fenil)vinil]-1 <i>H</i> -imidazol	219,3 219,1	96	1-(2-Cloro-5-metilfenil)-1-(1 <i>H</i> -imidazol-2-il)etanol
72	2-[1-[3-Metil-2-(trifluorometil)-fenil]vinil]-1 <i>H</i> -imidazol	253,3 253,1	89	1-(1 <i>H</i> -imidazol-2-il)-1-[3-metil-2-(trifluorometil) fenil]etanol
73	2-[1-(2,6-Difluoro-3-metil-fenil)vinil]-1 <i>H</i> -imidazol	221,3 221,1	108	1-(2,6-Difluoro-3-metilfenil)-1-(1 <i>H</i> -imidazol-2-il)etanol
74	2-[1-(4-Cloro-3-metilfenil)-vinil]-1 <i>H</i> -imidazol	219,1 219,3	81	1-(4-Cloro-3-metilfenil)-1-(1 <i>H</i> -imidazol-2-il)etanol

10

Preparación 75**2[1-(2-Cloro-4-metoxifenil)vinil]-1*H*-imidazol**

- 15 Una solución del compuesto de la Preparación 90 (703 mg, 27 mmol) en ácido trifluoroacético (15 ml) se calentó a 50 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se neutralizó mediante la adición de una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y los extractos combinados se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (469 mg). MH⁺ experimental 235,3; esperado 235,1

Se prepararon de manera similar:

Prep. Nº	Nombre	MH ⁺ Encontrado/Esperado	De la Prep.	A partir de
76**	2-[1-(3-Cloro-4-metoxifenil)vinil]-1 <i>H</i> -imidazol	235,3 235,1	92	1-(3-Cloro-4-metoxifenil)-1-(1 <i>H</i> -imidazol-2-il)etanol
77**	2-[1-(3-Cloro-2-metoxifenil)vinil]-1 <i>H</i> -imidazol	235,3 235,1	91	1-(3-Cloro-2-metoxifenil)-1-(1 <i>H</i> -imidazol-2-il)etanol

** La reacción para producir la Preparación 76 dio algo de Preparación 77 puesto que la Preparación 92 contenía algo de Preparación 91 y viceversa

Preparación 78**1-(1*H*-imidazol-2-il)-1-(3-metilfenil)etanol**

5 A una solución de 1-(dietoximetil)-1*H*-imidazol (935 mg, 5,5 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (6 ml), a -78 °C, se le añadió n-butil-litio (2,5 M en hexanos, 2,2 ml, 5,5 mmol). La mezcla se dejó calentar a 0 °C y después se añadió a una solución de 1-(3-metilfenil)etanona (670 mg, 5,0 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (5 ml), también a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min y después a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se vertió en ácido clorhídrico frío (4 N, 10 ml) y se agitó durante 20 min. La mezcla se ajustó a pH 7 mediante la adición de hidrogenocarbonato sódico y después se extrajo con diclorometano. Los extractos combinados se secaron
10 (MgSO₄) y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (850 mg). MH⁺ experimental 203,3; esperado 203,1

Se prepararon de manera similar:

Prep. Nº	Nombre	MH ⁺ Encontrado/Esperado	De	A partir de
79	1-(1 <i>H</i> -imidazol-2-il)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etanol	257,3 257,1	-	1-[2-(Trifluorometil)fenil]etanona
80	1-(2,5-Dimetilfenil)-1-(1 <i>H</i> -imidazol-2-il)etanol	217,3 217,1	-	1-(2,5-Dimetilfenil)-etanona
81	1-(4-Cloro-3-metilfenil)-1-(1 <i>H</i> -imidazol-2-il)etanol	237,3 237,1	-	1-(4-Cloro-3-metilfenil)-etanona
82	1-(3,5-Dimetilfenil)-1-(1 <i>H</i> -imidazol-2-il)etanol	217,3 217,1	Prep. 113	1-(3,5-Dimetilfenil)-etanona
83	1-(2,3-Dimetilfenil)-1-(1 <i>H</i> -imidazol-2-il)propan-1-ol	231,1 231,1	Prep. 35	1-(2,3-Dimetilfenil)propan-1-ona
84	1-(2,3-Diclorofenil)-1-(1 <i>H</i> -imidazol-2-il)etanol	257,2 257,0	*	1-(2,3-Diclorofenil)etanona
85	1-(3,4-Diclorofenil)-1-(1 <i>H</i> -imidazol-2-il)etanol	257,3 257,0	*	1-(3,4-Diclorofenil)etanona
86	1-(3-Clorofenil)-1-(1 <i>H</i> -imidazol-2-il)etanol	3223,3 223,1	-	1-(3-Clorofenil)etanona
87	1-(2,5-Diclorofenil)-1-(1 <i>H</i> -imidazol-2-il)etanol	257,2 257,0	-	1-(2,5-Diclorofenil)etanona
88	1-(2-Cloro-6-fluoro-3-metilfenil)-1-(1 <i>H</i> -imidazol-2-il)etanol	255,2 255,1	*	1-(2-Cloro-6-fluoro-3-metilfenil)etanona
89	1-(1 <i>H</i> -imidazol-2-il)-1-[3-metil-2-(trifluorometil)-fenil]etanol	271,4 271,1	Prep. 170	1-[3-Metil-2-(trifluorometil)-fenil]etanona

(cont.)

Prep. N°	Nombre	MH ⁺ Encontrado/Esperado	De	A partir de
90	1-(2-Cloro-4-metoxifenil)-1-(1H-imidazol-2-il)etanol	253,3 253,1	J. Org. Chem., 2002, 67, 23, 8043	1-(2-Cloro-4-metoxifenil)-etanona
91*	1-(3-Cloro-2-metoxifenil)-1-(1H-imidazol-2-il)etanol	235,3 235,1	Prep. 173	1-(3-Cloro-2-metoxifenil)-etanona
92*	1-(3-Cloro-4-metoxifenil)-1-(1H-imidazol-2-il)etanol	235,3 235,1	Prep. 174	1-(3-Cloro-4-metoxi-fenil)etanona
93	1-(3-Cloro-4-metilfenil)-1-(1H-imidazol-2-il)etanol	237,3 237,1	Prep. 114	1-(3-Cloro-4-metil-fenil)etanona
94	1-(3-Cloro-2-metilfenil)-1-(1H-imidazol-2-il)etanol	237,3 237,1	Prep. 111	1-(3-Cloro-2-metilfenil)-etanona
95	1-(2-Cloro-5-metoxifenil)-1-(1H-imidazol-2-il)etanol	253,2 253,1	Prep. 175	1-(2-Cloro-5-metoxi-fenil)etanona
96	1-(2-Cloro-5-metilfenil)-1-(1H-imidazol-2-il)etanol	237,3 237,1	Prep. 112	1-(2-Cloro-5-metilfenil)-etanona
97	1-(2-Cloro-3-metilfenil)-1-(1H-imidazol-2-il)etanol	237,3 237,1	Prep. 110	1-(2-Cloro-3-metilfenil)-etanona
98	1-(2,4-Diclorofenil)-1-(1H-imidazol-2-il)etanol	257,2 257,0	-	1-(2,4-Diclorofenil)etanona
99	1-(1H-imidazol-2-il)-1-fenil-etanol	189,3 189,1	-	1-Feniletanona
100	1-(1H-imidazol-2-il)-1-(4-metilfenil)etanol	203,3 203,1	-	1-(4-Metilfenil)etanona
101	1-(1H-imidazol-2-il)-1-(1H-imidazol-2-il)-1-mesitiletanol	231,4 231,1	-	1-Mesitiletanona
102	1-(1H-imidazol-2-il)-1-[3-(trifluorometil)fenil]etanol	257,3 257,1	-	1-[3-(Trifluorometil)fenil]-etanona
103	1-(1H-imidazol-2-il)-1-[4-(trifluorometil)fenil]etanol	257,3 257,1	-	1-[4-(Trifluorometil)fenil]-etanona
104	1-(1H-imidazol-2-il)-1-(3-metoxi-2-metilfenil)-etanol	233,3 233,1	Prep. 115	1-(3-Metoxi-2-metil-1-(3-Metoxi-2-metil-fenil)etanona
105	1-(2-Etil-3-metilfenil)-1-(1H-imidazol-2-il)etanol	231,3 231,1	Prep. 178	1-(2-Etil-3-metilfenil)-etanona
106	1-(2-Bromo-3,5,6-trimetil-fenil)-1-(1H-imidazol-2-il)etanol	-	Prep. 180	1-(2-Bromo-3,5,6-trimetil-fenil)etanona
107	1-(1H-imidazol-2-il)-1-[3-(trifluorometoxi)fenil]etanol	-	-	1-[3-(Trifluorometoxi)-fenil]etanona
108	1-(2,6-Difluoro-3-metil-fenil)-1-(1H-imidazol-2-il)etanol	239,2 239,1	-	1-(2,6-Difluoro-3-metil--fenil)etanona
109	1-(2,6-Dimetilfenil)-1-(1H-imidazol-2-il)etanol	216,4 216,1	-	1-(2,6-Dimetilfenil)-1-(2,6-Dimetilfenil)-etanona

** La reacción para producir la Preparación 91 dio algo de Preparación 92 puesto que la Preparación 173 contenía algo de Preparación 174 y viceversa

Preparación 107

RMN ¹H (CD₃OD): 1,89-1,94 (3H), 6,93 - 6,97 (2H), 7,08-7,13 (1H), 7,33- 7,41 (3H)

Preparación 110**1-(2-Cloro-3-metilfenil)etanona**

- 5 A una solución de ácido 2-cloro-3-metilbenzoico (1,71 g, 10,0 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (10 ml), a 0 °C y en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió metilítio (1,6 M en éter dietílico, 13,1 ml, 21,0 mmol), mediante una jeringa. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min y después se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 h. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico frío (1 M, 100 ml) y diclorometano (110 ml). La mezcla se ajustó a pH 7 mediante la adición de una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y las dos fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con más diclorometano y los extractos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (1,19 g). RMN ¹H (CDCl₃): 2,37- 2,39 (3H), 2,57-2,60 (3H), 7,15 - 7,20 (1 H), 7,23 - 7,31 (2H)

Se prepararon de manera similar:

Prep. N°	Nombre	RMN ¹ H (CDCl ₃)	De
111	1-(3-Cloro-2-metilfenil)-etanona	2,44-2,46 (3H), 2,52 - 2,54 (3H), 7,13-7,18(1H), 7,40-7,45 (1H)	Ácido 3-cloro-2-metilbenzoico
112	1-(2-Cloro-5-metilfenil)-etanona	1,67 - 1,69 (3H), 2,29 - 2,30 (3H), 7,13 - 7,18 (1H), 7,22 -7,25 (1H), 7,30 - 7,32 (1H)	Ácido 2-cloro-5-metilbenzoico
113	1-(3,5-Dimetilfenil)-etanona	2,32 - 2,35 (6H), 2,53 - 2,55 (3H), 7,16 - 7,18 (1H), 7,52 -7,54 (2H)	Ácido 3,5-dimetilbenzoico
114	1-(3-cloro-4-metilfenil)-etanaetanona	2,38 - 2,41 (3H), 2,53 - 2,55 (3H), 7,27 - 7,30 (1H), 7,69 -7,72 (1H), 7,88 - 7,90 (1H)	Ácido 3-cloro-4-metilbenzoico

Preparación 115**1-(3-Metoxi-2-metilfenil)etanona**

- 15 Una solución de ácido 2-metil-3-metoxibenzoico (10,0 g, 60,2 mmol) en cloruro de tionilo (50 ml) se calentó a reflujo durante 1 h y después se enfrió y se concentró al vacío. Al residuo se le añadió tetrahidrofurano (100 ml) y acetilacetato de hierro (III) (638 mg, 1,8 mmol) y la solución se enfrió a -20 °C, antes de la adición de bromuro de metilmagnesio (3 M en éter dietílico, 22,1 ml, 66,2 mmol). Después de agitar durante 15 min, la mezcla se vertió en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio acuoso y se extrajo con diclorometano. Los extractos combinados se lavaron con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío.

El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice), eluyendo con pentano:diclorometano [1:1]. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron, dando el compuesto del título (7,60 g).

- 25 RMN ¹H (CDCl₃): 2,27 - 2,29 (3H), 2,50 - 2,53 (3H), 3,79 - 3,83 (3H), 6,90 - 6,94 (1 H), 7,10 - 7,14 (1 H), 7,16 - 7,21 (1H)

Preparación 116**3-ciclopentilpropanoato de clorometilo**

- 30 Se añadió cloruro de ciclopentilpropionilo (2,0 g, 12,4 mmol) a una mezcla de paraformaldehído (377 mg, 13,0 mmol) y cloruro de cinc a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 75 °C durante 3 horas, se enfrió y la mezcla destiló (90 - 100 °C) para dar el compuesto del título (1,10 g) RMN ¹H (CDCl₃): 1,00 - 1,10 (2H); 1,45 - 1,75 (9H), 2,35 - 2,40 (2H), 5,70 - 5,75 (2H)

Se prepararon de manera similar:

Prep. N°	Nombre	RMN ¹ H (CDCl ₃):	A partir de
117	Heptanoato de clorometilo	0,90 - 0,95 (3H), 1,20 -1,40 (6H), 1,60 - 1,70 (2H), 2,30 -2,40 (2H), 5,70 - 5,75 (2H)	Cloruro de heptanoílo
118	3,3-dimetilbutanoato de clorometilo	-	Cloruro de 3,3-dimetilbutanoílo

Preparación 119**Ciclopropilmetilcarbonato de clorometilo**

- 5 A una solución de ciclopropilmetanol (0,39 ml, 5,0 mmol) y piridina (0,40 ml, 5,0 mmol) en diclorometano (4 ml), a 0 °C y en atmósfera de nitrógeno, se le añadió gota a gota clorocarbonato de clorometilo (0,40 ml, 4,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min y después a temperatura ambiente durante 2 h. A la mezcla se le añadió éter dietílico (15 ml) y el material sólido se recogió por filtración y se lavó con éter dietílico (10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (725 mg) que se usó directamente.
- 10

Se prepararon de manera similar:

Prep. N°	Nombre	MH ⁺ Encontrado/Esperado	De
121	3-Metilbutil carbonato de clorometilo	-	3-Metilbutan-1-ol
122	Isopropil carbonato clorometilo	-	Propan-2-ol
123	Ciclobutil carbonato de clorometilo	-	Ciclobutanol

Preparación 136**1-Bencil-2-[1-(3-ciclopropil-2-metilfenil)vinil]-1H-imidazol**

- 15 A una solución del compuesto de la Preparación 140 (1,04 g, 3,0 mmol) en tolueno (30 ml) se le añadió fosfato potásico (1,88 g, 8,9 mmol) y ácido ciclopropil borónico (304 mg, 3,5 mmol). La mezcla se desgasificó y se añadió triciclohexilfosfina (83 mg, 0,3 mmol). La se desgasificó de nuevo, antes de la adición de acetato de paladio (II) (33 mg). Después, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 18 h. La mezcla se vertió en acetato de etilo y agua, y las dos fases se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. El residuo se filtró a través de sílice, eluyendo con acetato de etilo:ciclohexano [1:1] y el filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título (720 mg).
- 20

RMN ¹H (d₆-DMSO): 0,44 - 0,47 (2H), 0,80 - 0,83 (2H), 1,20 - 1,25 (1 H), 1,70 - 1,80 (2H), 1,89 - 1,91 (3H) 5,22 - 5,24 (1 H), 5,61-5,63 (1H), 6,80-6,84 (2H), 6,84-6,86(1H), 6,86-6,89 (2H), 7,00- 7,02(1H),7,17-7,23 (3H), 7,40-7,45 (1H)

Preparación 139

- 25 **1-Bencil-2-[1-(2-bromo-3-metil)vinil]-1H-imidazol**

- A una suspensión del compuesto de la Preparación 149 (3,1 g, 8,3 mmol) en acetonitrilo (30 ml) se le añadió cloruro de tionilo (12,2 ml, 167 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C, en una atmósfera de nitrógeno, durante 11 h. La mezcla se concentró al vacío y al residuo se le añadió acetonitrilo. Esta solución se concentró al vacío y se repitió el procedimiento. Al residuo final se le añadió 2-propanol (40 ml) y carbón activado y la mezcla se calentó a 60 °C durante 1 h. La mezcla se concentró al vacío para dar el compuesto del título (3,1 g). MH⁺ experimental 353,3; esperado 353,1
- 30

Se preparó de manera similar

Prep. N°	Nombre	MH ⁺ Encontrado/Esperado	De la Prep	A partir de
140	1-Bencil-2-[1-(3-bromo-2-metilfenil)vinil]-1H-imidazol	353,0 353,1	151	1-(1-Bencil-1H-imidazol-2-il)-1-(3-bromo-2-metilfenil)etanol

Preparación 148**1-Bencil-2-[1-[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]vinil-1H-imidazol**

5 Una solución del compuesto de la Preparación 157 (4,90 g, 13,6 mmol) en reactivo de Eaton (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 40 h. La mezcla se vertió en hielo/agua (200 ml) y se ajustó a pH 7 mediante la adición de una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml) y los extractos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (3,1 g). MH⁺ experimental 343,3; esperado 343,1

Preparación 149**1-(1-Bencil-1H-imidazol-2-il)-1-(2-bromo-3-metilfenil)etanol**

10 A una solución del compuesto de la Preparación 158 (3,38 g, 9,5 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml), a 0 °C y en atmósfera de nitrógeno, se le añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (3M, 6,34 ml, 19 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. A la mezcla se le añadió ácido clorhídrico (0,1 M, 25 ml), la solución se basificó mediante la adición de una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (4 x 30 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (3,10 g). MH⁺ experimental 371,3; esperado 371,1

15 Se prepararon de manera similar:

Prep. N°	Nombre	MH ⁺ Encontrado/Esperado	De la Prep.	A partir de
151	1-(1-Bencil-1H-imidazol-2-il)-1-(3-bromo-2-metilfenil)etanol	371,2 371,1	160	(1-Bencil-1H-imidazol-2-il)(3-bromo-2-metilfenil)metanona
157	1-(1-Bencil-1H-imidazol-2-il)-1-[2-metil-3-(trifluorometil)fenil] etanol	361,3 361,2	166	(1-Bencil-1H-imidazol-2-il)[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]metanona

Preparación 158**(1-Bencil-1H-imidazol-2-il)(2-bromo-3-metilfenil)metanona**

20 Una solución de ácido 2-bromo-3-metilbenzoico (2,0 g, 9,3 mmol) en cloruro de tionilo (4,75 ml, 65,1 mmol) se calentó a 65 °C, en una atmósfera de nitrógeno, durante 3 h. La mezcla se concentró al vacío y al residuo se le añadió acetonitrilo (25 ml). Esta solución se concentró al vacío y se repitió el procedimiento. Al residuo final se le añadió acetonitrilo (25 ml), 1-bencilimidazol (1,62 g, 10,2 mmol) y trietilamina, (1,44 ml, 10,2 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C, en una atmósfera de nitrógeno, durante 18 h. La mezcla se concentró al vacío y al residuo se le añadió acetato de etilo (80, ml). La solución se lavó con agua (40 ml) y una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (40 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (3,38 g).

25 Se prepararon de manera similar:

Prep. N°	Nombre	MH ⁺ Encontrado/Esperado	De la Prep.	A partir de
160	(1-Bencil-1H-imidazol-2-il) (3-bromo-2-metilfenil)-metanona	355,1 355,0	-	Ácido 3-bromo-2-metilbenzoico
166	(1-Bencil-1H-imidazol-2-il)[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]metanona	345,2 345,1	-	Ácido 2-metil-3-(trifluorometil)benzoico

30

Preparación 167**2-[1-(1-bencil-1H-imidazol-2-il)vinil]-6-metilbenzonitrilo**

Una mezcla del compuesto de la Preparación 139 (150 mg, 0,43 mmol), hexacianoferrato potásico (II) (secado al vacío a 85 °C, 36 mg, 0,08 mmol), yoduro de cobre (I) (8 mg), yoduro potásico (7 mg), 1-metil-2-pirrolidiona (2 ml) y

dimetiletilendiamina (49 ml) se puso en un tubo a presión y se desgasificó con nitrógeno (x 3). El tubo se cerró herméticamente y se calentó a 140 °C durante 100 h. A la mezcla se le añadió acetato de etilo (10 ml) y agua (10 ml) y las dos fases se separaron. La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (160 mg) MH⁺ experimental 300,3; esperado 300,2

5 Preparación 170

1-[3-Metil-2-(trifluorometil)fenil]etanona

A una solución del compuesto de la Preparación 171 (427 mg, 2,1 mmol) en diclorometano (20 ml) se le añadió peryodinano de Dess-Martin (25%, 3,83 ml, 2,3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró a través de sílice, eluyendo con diclorometano, seguido de éter dietílico. El filtrado se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. Al residuo se le añadió diclorometano y la solución se filtró a través de sílice. El filtrado se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano y se concentró de nuevo para dar el compuesto del título (332 mg). RMN ¹H (CDCl₃): 1,80 - 1,85 (3H), 3,75 - 3,79 (3H), 7,04 - 7,07 (1H), 7,31 - 7,33 (1H), 7,40 - 7,43 (1H)

15 Preparación 171

1-[3-Metil-2-(trifluorometil)fenil]etanol

A una solución del compuesto de la Preparación 172 (500 mg, 2,1 mmol) en tetrahidrofurano (22 ml), a -78 °C, se le añadió n-butil-litio (2,5 M en hexanos, 0,92 ml, 2,3 mmol). Después de agitar durante 45 min, se añadió acetaldehído (0,14 ml, 2,5 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 18 h. A la mezcla se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (600 mg). RMN ¹H (CDCl₃): 1,42 - 1,45 (3H), 2,49 - 2,53 (3H), 5,38 - 5,42 (1 H), 7,16 - 7,19 (1H), 7,40 - 7,43 (1H), 7,65 - 7,68 (1 H)

Preparación 172

25 1-Bromo-3-metil-2-(trifluorometil)benzeno

Una mezcla de ácido 2-bromo-6-metilbenzoico (10,0 g, 47,0 mmol) y tetrafluoruro de azufre (5,02 g, 46,5 mmol) se calentó en ácido fluorhídrico (930 mg, 46,5 mmol) a 110 °C. A la mezcla de reacción se le añadió acetato de etilo y agua y las dos fases se separaron. La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. El residuo se destiló a presión reducida (p.e. 30-33 °C a 1 mmHg) para dar el compuesto del título (1,83 g).

30 Preparación 173

1-(3-Cloro-2-metoxifenil)etanona

Al compuesto de la Preparación 193 (697 mg, 4,1 mmol) en acetona (30 ml) se le añadió carbonato potásico (1,13 g, 8,2 mmol), seguido de yoduro de metilo (2,0 ml, 4,66 g, 32,8 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante 18 h, se enfrió y se concentró al vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua y la fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (450 mg) en forma de una mezcla de regioisómeros. RMN ¹H (CDCl₃): 2,58 - 2,62 (3H), 3,92 - 3,95 (3H), 7,47 - 7,51 (1 H), 7,82 - 7,86 (1 H), 7,94 - 7,97 (1 H)

Se preparó de manera similar:

Prep. N°	Nombre	De la Prep.	A partir de
174***	1-(3-cloro-4-metoxifenil)-etanona	193	1-(3-cloro-4-hidroxifenil)etanona
*** La reacción para producir la Preparación 174 dio algo de la Preparación 173 puesto que la Preparación 193 contenía una mezcla de 1-(3-cloro-2-hidroxifenil)etanona y 1-(3-cloro-4-hidroxifenil)etanona			

40 Preparación 174

RMN ¹H (CDCl₃): 2,58 - 2,62 (3H), 3,92 - 3,95 (3H), 7,47 - 7,51 (1 H), 7,82 - 7,86 (1 H), 7,94 - 7,97 (1 H)

Preparación 175

1-(2-Cloro-5-metoxifenil)etanona

A una solución de SELECTFLUOR™ (5,0 g, 14,1 mmol) y cloruro sódico (825 mg, 14,1 mmol) en acetonitrilo (200

ml), en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió 1-(3-metoxifenil)etanona (1,94 ml, 14,1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 días. A la mezcla se le añadió agua destilada (200 ml) y la solución se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml). Los extractos combinados se secaron (MgSO_4) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice) elución de gradiente, acetato de etilo:ciclohexano [5:95 a 10:90]. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron, dando el compuesto del título (1,12 g). RMN ^1H (CDCl_3): 2,59 - 2,65 (3H), 3,76 - 3,80 (3H), 6,88 - 6,91 (1 H), 7,01 - 7,04 (1 H), 7,25 - 7,28 (1 H)

Preparación 178

1-(2-Etil-3-metilfenil)etanona

10 A una solución del compuesto de la Preparación 179 (367 mg, 1,7 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (10 ml), en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió carbonato potásico (4,52 g, 32,7 mmol), seguido de cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (141 mg) y trietilborano (1 M en tetrahidrofurano, 4,13 ml, 4,13 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 18 h, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (cartucho Biotage™ 40 M), eluyendo con acetato de etilo:pentano [5:95]. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron, dando el compuesto del título (160 mg).

15 RMN ^1H (CDCl_3): 1,15 - 1,20 (3H), 2,35 - 2,38 (3H), 2,55 - 2,58 (3H), 2,74 - 2,81 (2H), 7,12 - 7,17 (1H), 7,23 - 7,27 (1 H), 7,36 - 7,40 (1 H)

Preparación 179

1-(2-Bromo-3-metilfenil)etanona

20 A una solución de 1-(2-amino-3-metilfenil)etanona (Helv. Chim. Acta; EN; 62, 1979, 271 - 303,) (850 mg, 5,7 mmol) en ácido bromhídrico (9 ml, 5,7 mmol) y agua (6 ml), a 0 °C, se le añadió una solución acuosa de nitrito sódico (503 mg, 7,3 mmol) y la mezcla se agitó durante 15 min. Esta mezcla se añadió a bromuro de cobre (I) (899 mg, 6,3 mmol) en ácido bromhídrico (9 ml, 5,7 mmol) a 60 °C y la mezcla de reacción se calentó a 95 °C durante 30 min más. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se vertió en una suspensión de ice/agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron (MgSO_4) y se concentraron al vacío. Al residuo se le añadió acetato de etilo:ciclohexano [1:4] y la solución se filtró a través de sílice. El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título (1,06 g).

Preparación 180

1-(2-Bromo-3,5,6-trimetilfenil)etanona

30 A una mezcla de 1-bromo-2,4,5-trimetilbenceno (5,0 g, 25,0 mmol) y cloruro de acetilo (2,45 ml, 34,5 mmol) en diclorometano (50 ml) se le añadió cloruro de aluminio (4,42 g, 33,1 mmol) en diclorometano (50 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se vertió en agua y las dos fases se separaron. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, se secó (MgSO_4) y se filtró a través de sílice. El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título (5,50 g). RMN ^1H (CDCl_3): 2,13 - 2,17 (3H), 2,22 - 2,27 (3H), 2,28 - 2,34 (3H), 2,48 - 2,54 (3H), 6,89 - 6,92 (1H)

Preparación 191

2,4-Dibromo-5-metoxibenzaldehído

40 A una solución de 3-metoxibenzaldehído (5,00 g, 4,47 ml, 36,7 mmol) en metanol (245 ml) se le añadió una solución acuosa de bromuro sódico (5 M, 36,7 ml, 184 mmol) y una solución acuosa de OXONE® (45,00 g, 73,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, antes de la adición de una solución acuosa de tiosulfato sódico (1 M, 200 ml) y acetato de etilo (400 ml). Las dos fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secaron (MgSO_4) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Biotage) eluyendo con acetato de etilo:ciclohexano [10:90]. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron, para dar el compuesto del título (4,12 g). RMN ^1H (CDCl_3): 3,89 - 3,93 (3H), 7,37 - 7,39 (1 H), 7,79 - 7,82 (1 H), 10,20 - 10,23 (1 H)

Preparación 192

1-(2,3-Dimetilfenil)propan-1-ol

50 A una solución de 2,3-dimetilbenzaldehído (1,0 g, 7,5 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (50 ml), a -78 °C y en atmósfera de nitrógeno, se le añadió gota a gota etil-litio (0,5 M en benceno:ciclohexano 9:1, 14,9 ml, 7,5 mmol), mediante una jeringa. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 min y después se vertió en ácido clorhídrico enfriado con hielo (2 N, 20 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml) y los extractos combinados se secaron (MgSO_4) y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (1,22 g). RMN ^1H (CDCl_3): 0,93 - 0,99 (3H), 1,68 - 1,76 (2H), 2,18 - 2,22 (3H), 2,25 - 2,28 (3H), 4,87 - 4,92 (1 H), 7,03 - 7,13

(2H), 7,28 - 7,38 (1 H)

Preparación 193

1-(3-Cloro-2-hidroxifenil)etanona y 1-(3-cloro-4-hidroxifenil)etanona

5 Una solución de acetato de 2-clorofenilo (1,98 g, 11,6 mmol) en 1,2-diclorobenceno (10 ml) se añadió gota a gota a una solución de cloruro de aluminio (1,90 g, 13,9 mmol) en 1,2-diclorobenceno (10 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 24 h y después se enfrió, antes de la adición de diclorometano (10 ml). La mezcla se vertió en ácido clorhídrico (10%, 12 ml), a 0 °C y las dos fases se separaron. La fase acuosa se extrajo, con diclorometano y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice), eluyendo con ciclohexano. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron, dando el compuesto del título en forma de una mezcla 1:1 de regioisómeros (1,0 g).

Preparación 194

1-Bencil-2-[1-(2,3-dimetilfenil)vinil]-1H-imidazol

15 A una suspensión del compuesto de la Preparación 195 (500 mg, 1,63 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se le añadió cloruro de tionilo (0,2 mmol, 2,74 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se trituró con acetato de etilo para dar el compuesto del título (450 mg). MH⁺ experimental 289,3; esperado 289,2

Síntesis alternativa

20 Una solución del compuesto de la Preparación 195 (82,00 g, 267,6 mmol) en reactivo de Eaton (380 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se vertió en hielo y la solución se lavó con éter dietílico y se ajustó a pH 7 mediante adición de carbonato sódico. Las fases acuosas se extrajeron con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (79,0 g). MH⁺ experimental 289,4; esperado 289,2

Preparación 195

1-(1-Bencil-1H-imidazol-2-il)-1-(2,3-dimetilfenil)etanol

25 A una solución del compuesto de la Preparación 36 (182 g, 626,8 mmol) en tetrahidrofurano (1 l), a 0 °C, se le añadió cloruro de metilmagnesio (3 M en tetrahidrofurano, 271 ml, 814 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y después se vertió en ácido clorhídrico (2 M, 500 ml). A la mezcla se le añadió éter dietílico (500 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (100 ml) y las dos fases se separaron. A la fase acuosa se le añadió acetato de etilo (500 ml) y carbonato sódico (50 g) y las fases orgánicas se separaron. El material sólido resultante se recogió por filtración y se trituró con éter dietílico (300 ml) para dar el compuesto del título (82 g). MH⁺ experimental 307,4; esperado 307,2

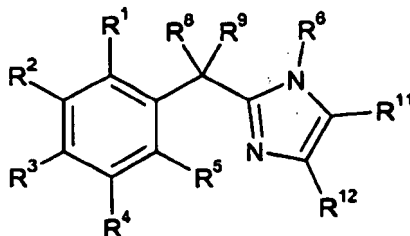
Síntesis alternativa

35 A una solución de cloruro de metilmagnesio (3 M en tetrahidrofurano, 5,0 l, 15,2 mol), en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió una solución del compuesto de la Preparación 36 (2,8 kg, 9,6 mol) en tolueno (6,0 l), a -10 °C. La mezcla de reacción se agitó a -10 °C durante 4 h y después se inactivó mediante la adición gota a gota de una solución acuosa de cloruro de amonio (20%, 14,0 l). El sólido resultante se recogió por filtración y después se suspendió con agua (2 x 10 l) y se filtró. El residuo obtenido se suspendió adicionalmente en acetonitrilo (14 l) y se filtró. El material sólido recogido por filtración se lavó con acetonitrilo (2 x 4 l) y se secó al vacío a 50 °C para dar el compuesto del título (2,63 kg, pureza del 99,75% por HPLC).

40

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



Fórmula (I)

en la que:

- 5 R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} y $S(O)_nR^{10}$;
 R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, -alquileo $C_{0-2}R^7$, -alquileo $C_{1-2}OR^7$, -alquileo $C_{1-2}OC(O)R^7$, -alquileo $C_{1-2}OC(O)OR^7$, -alquileo $C_{0-2}C(O)OR^7$, -alquileo $C_{1-2}OC(O)NHR^7$, -alquileo $C_{1-2}OC(O)NR^{15}R^{16}$ y -alquileo $C_{0-2}S(O)_nR^{10}$;
 10 en los que cada R^7, R^{15} y R^{16} , cuando sea químicamente posible, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} y alquileo C_{1-4} (cicloalquilo C_{3-6});
 R^8 y R^9 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} y alquilenofenilo C_{0-4} pero con la condición de que R^8 y R^9 no sean ambos hidrógeno;
 R^{11} y R^{12} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halo, ciano, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} y haloalcoxi C_{1-4} ;
 15 cada n es independientemente 0;
 y cada R^{10} es independientemente alquilo C_{1-4} y haloalquilo C_{1-4} ;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con al reivindicación 1, en el que R^1 y R^2 son metilo y $R^3, R^4,$ y R^5 son hidrógeno.
- 20 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, -alquileo $C_{0-2}R^7$ y -alquileo $C_{1-2}OC(O)R^7$.
4. Un compuesto de acuerdo con al reivindicación 3, en el que R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, 2,2-dimetilpropioniloximetilo, propioniloximetilo, 3-ciclopentilpropioniloximetilo, 3-metilbutiriloximetilo, heptanoiloximatilo, butiriloximetilo, pentanoiloximetilo, ciclopropilmetilo, metilo, ciclopropilmetiloxicarboniloximetilo, 3-metilbutoxicarboniloximetilo, isopropoxicarboniloximetilo, ciclobutoxicarboniloximetilo, etilo, metoximetilo, isobutoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo.
- 25 5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R^8 es metilo y R^9 es hidrógeno.
6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R^{11} y R^{12} son los dos hidrógeno.
- 30 7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre:
- 2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol;
 2-[(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol;
 2-[(1R)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol;
 35 pivalato de {2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-il}metilo;
 pivalato de {2-[(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-il}metilo;
 pivalato de {2-[(1R)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-il}metilo;
 propionato de {2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-il}metilo;
 3-metilbutanoato de {2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-il}metilo;
 40 butirato de {2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-il}metilo;
 3-ciclopentilpropanoato de {2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-il}metilo;
 heptanoato de {2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-il}metilo;
 pentanoato de {2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-il}metilo;
 2-[1-[2-(trifluorometil)fenil]etil]-1H-imidazol;
 45 2-[1-(2,5-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol;

- 2-[1-(4-cloro-3-metilfenil)etil]-1H-imidazol;
 2-[1-(3,5-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol;
 1-(ciclopropilmetil)-2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1*H*-imidazol;
 2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1-metil-1*H*-imidazol;
 5 {2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1*H*-imidazol-1-il}metilcarbonato de ciclopropilmetilo
 3-metilbutilcarbonato de {2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1*H*-imidazol-1-il}metilo
 isopropilcarbonato de {2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1*H*-imidazol-1-il}metilo
 2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1-etil-1*H*-imidazol
 2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1-(metoximetil)-1*H*-imidazol
 10 2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1*H*-imidazol-1-carboxilato de isobutilo
 2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1*H*-imidazol-1-carboxilato de isopropilo
 2-[1-(3-metilfenil)etil]-1*H*-imidazol

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. Una composición farmacéutica, veterinaria o agrícola que comprende un compuesto de fórmula (I), como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente o vehículo adecuado.
 15
9. Uso de un compuesto de fórmula (I), como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéutica, veterinaria o agrícola aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento parasiticida para seres humanos, agrícola, insectos o animales.
- 20 10. Una combinación de un compuesto de fórmula (I), como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, y otro agente farmacológicamente activo.
11. Uso de un compuesto de fórmula (I), como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para la fabricación de un medicamento para tratar una infestación parasitaria en un animal huésped.
- 25 12. Un compuesto de fórmula (I), como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para usar en el tratamiento de una infestación parasitaria en un animal huésped.
13. El uso de la reivindicación 11, o del compuesto de la reivindicación 12, en el que el animal huésped es un mamífero, un ave o un pez, y el parásito es un insecto o acárido.
14. El uso de la reivindicación 11, o el compuesto de la reivindicación 12, en el que el animal huésped es un insecto y el parásito es un acárido.
- 30 15. Uso de un compuesto de fórmula (I), como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para la fabricación de un medicamento para controlar una infestación por insectos o acáridos en un lugar.
16. Un compuesto de fórmula (I), como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para usar en el control de una infestación por insectos o acáridos en un lugar.
- 35 17. El uso de la reivindicación 14 o del compuesto de la reivindicación 16, en el que el lugar es distinto de un animal huésped.