

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 370 274**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/426** (2006.01) **A61P 29/00** (2006.01)  
**A61K 31/421** (2006.01) **A61P 1/00** (2006.01)  
**A61K 31/42** (2006.01)  
**A61K 31/417** (2006.01)  
**C07D 233/54** (2006.01)  
**A61K 31/4164** (2006.01)  
**A61K 31/4178** (2006.01)  
**A61P 25/08** (2006.01)  
**A61P 25/28** (2006.01)  
**A61P 29/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02076763 .8**  
96 Fecha de presentación: **10.10.2000**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1228760**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **07.08.2002**

54 Título: **DERIVADOS DE HETEROCICLOS DE 5 MIEMBROS, SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN COMO MEDICAMENTOS.**

30 Prioridad:  
11.10.1999 FR 9912643  
01.08.2000 FR 0010151  
01.09.2000 FR 0011169

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
14.12.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
14.12.2011

73 Titular/es:  
**IPSEN PHARMA**  
**65 QUAI GEORGES GORSE**  
**92100 BOULOGNE-BILLANCOURT, FR**

72 Inventor/es:  
**Chabrier de Lassauniere, Pierre-Etienne;**  
**Harnett, Jeremiah;**  
**Bigg, Dennis;**  
**Pommier, Jacques;**  
**Lannoy, Jacques;**  
**Liberatore, Anne-Marie y**  
**Thurieau, Christophe**

74 Agente: **de Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 370 274 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Derivados de heterociclos de 5 miembros, su preparación y su aplicación como medicamentos

5 La presente invención se refiere al uso de compuestos de fórmula general (I) para preparar un medicamento destinado a inhibir las monoamino oxidasas (MAO) y/o la peroxidación lipídica y/o para actuar como moduladores de los canales sódicos. También tiene por objeto, como medicamentos, los compuestos de fórmula general (I), definida más adelante. Además, se refiere a nuevos compuestos de fórmula general (I).

Los compuestos mencionados anteriormente presentan frecuentemente 2 o 3 de las actividades mencionadas anteriormente, las cuales les confieren propiedades farmacológicas ventajosas.

10 En efecto, teniendo en cuenta la función potencial de las MAO y de las ROS («*reactive oxygen species*» o especies reactivas del oxígeno, en el origen de la peroxidación lipídica) en fisiopatología, los nuevos derivados descritos que se corresponden con la fórmula general (I), pueden producir efectos benéficos o favorables en el tratamiento de patologías en donde estas enzimas y/o estas especies de radicales están implicadas. Principalmente:

- 15 • trastornos del sistema nervioso central o periférico, como por ejemplo enfermedades neurológicas entre las que se puede citar principalmente la enfermedad de Parkinson, traumatismos cerebrales o de la médula espinal, el infarto cerebral, la hemorragia subaracnoidea, la epilepsia, el envejecimiento, la demencia senil, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Huntington, la esclerosis lateral amiotrófica, neuropatías periféricas, el dolor;
- la esquizofrenia, depresiones, psicosis;
- trastornos de la memoria y del humor;
- 20 • patologías, como por ejemplo, la migraña;
- trastornos del comportamiento, la bulimia y la anorexia;
- enfermedades autoinmunes y víricas como por ejemplo el lupus, el SIDA, infecciones parasitarias y víricas, la diabetes y sus complicaciones, la esclerosis en placas,
- la adicción a sustancias tóxicas;
- 25 • patologías inflamatorias y proliferativas;
- y más generalmente todas las patologías caracterizadas por una producción excesiva de ROS y/o una participación de las MAO.

30 Todas estas patologías, existen evidencias experimentales que demuestran la implicación de las ROS (Free Radic. Biol. Med. (1996) 20, 675-705; Antioxid. Health. Dis. (1997) 4 (Handbook of Synthetic Antioxidants), 1-52) así como la implicación de las MAO (Goodman & Gilman's: The pharmacological basis of therapeutics, 9ª ed., 1995, 431-519).

35 La ventaja de una combinación de las actividades inhibitoras de la MAO e inhibidora de la peroxidación lipídica, está bien ilustrada, por ejemplo, en la enfermedad de Parkinson. Esta patología se caracteriza por una pérdida de las neuronas dopaminérgicas de la vía nigroestriada, cuya causa estaría ligada en parte a un estrés oxidativo debido a las ROS. La dopamina exógena que proviene de la L Dopa, se utiliza en la terapéutica para mantener niveles suficientes de dopamina. Los inhibidores de la MAO también se utilizan con la L Dopa para evitar su degradación metabólica, pero no actúan sobre las ROS. Los compuestos que actúan a la vez sobre las MAO y las ROS tendrán, por lo tanto, cierta ventaja.

Por otro lado, el carácter modulador de los canales sódicos es muy útil para indicaciones terapéuticas, tales como:

- 40 • el tratamiento o la prevención del dolor, y principalmente:
  - ❖ los dolores post-operatorios,
  - ❖ la migraña,
  - ❖ los dolores neuropáticos, tales como la neuralgia del trigémino, el dolor post-herpético, las neuropatías diabéticas, las neuralgias glosofaríngeas, las radiculopatías y las neuropatías asociadas con infiltraciones metastásicas, la adiposis dolorosa y los dolores ligados a quemaduras,

❖ los dolores centrales como consecuencia de accidentes cerebrovasculares, lesiones talámicas y esclerosis en placas, y

❖ los dolores crónicos inflamatorios o asociados a un cáncer;

• el tratamiento de la epilepsia;

5 • el tratamiento de trastornos relacionados con la neurodegeneración y en particular:

❖ los accidentes cerebrovasculares,

❖ el traumatismo cerebral, y

❖ las enfermedades neurodegenerativas, tales como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y la esclerosis lateral amiotrófica;

10 • el tratamiento de trastornos bipolares y del síndrome de colon irritable.

Las ventajas concretas de la presencia en un compuesto de al menos una de estas actividades, se desprenden claramente de lo anterior.

El documento de solicitud de patente europea EP 432 740 describe derivados de hidroxifeniltiazoles, que pueden utilizarse en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, en particular las enfermedades reumáticas. Estos derivados de los hidroxifeniltiazoles muestran unas propiedades captadoras de radicales libres e inhibitoras del metabolismo del ácido araquidónico (inhiben la lipoxigenasa y la ciclooxigenasa).

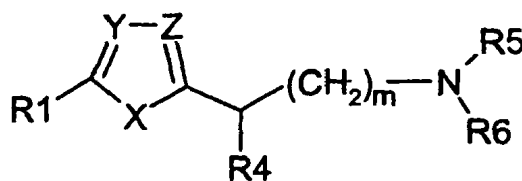
15

Otros derivados de los hidroxifeniltiazoles o los hidroxifeniloxazoles se describen en el documento de solicitud de patente PCT WO 99/09829. Estos poseen propiedades analgésicas.

Un cierto número de derivados de imidazoles con estructuras parecidas o idénticas a las de los compuestos de la fórmula general (I) de acuerdo con la invención, se han descrito por otro lado por el solicitante en el documento de solicitud de patente PCT WO 99/64401, como agonistas o antagonistas de la somatostatina. Dichos derivados de imidazoles poseen, sin embargo, propiedades terapéuticas en dominios diferentes a los indicados anteriormente (la supresión de la hormona de crecimiento y el tratamiento de la acromegalia, el tratamiento de la restenosis, la inhibición de la secreción de ácido gástrico y la prevención de hemorragias gastrointestinales principalmente).

20

25 Además, los compuestos de fórmula general (A1)



(A1)

en la que

R1 representa uno de los radicales arilo, heteroarilo, aralquilo o cicloalquilo, opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes escogidos independientemente entre un átomo de halógeno, el radical CF<sub>3</sub>, CN, OH, alquilo o alcoxi, SO<sub>2</sub>R9 en donde R9 representa NH<sub>2</sub> o NHCH<sub>3</sub>;

30

X representa NR<sub>2</sub>, representando R<sub>2</sub> H o alquilo;

Y representa N o CR<sub>3</sub>;

Z representa CR<sub>3</sub> o N;

con la condición, sin embargo, de que Y y Z no sean ambos CR<sub>3</sub> o N al mismo tiempo;

R3 representa H, alquilo, halógeno, hidroxialquilo o fenilo sustituido eventualmente por 1 a 3 sustituyentes escogidos entre H, CF<sub>3</sub>, CN, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, OH, alquilo o alcoxi;

m representa 0, 1 o 2;

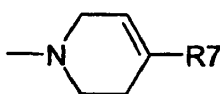
R4 representa H o alquilo;

- 5 cuando Z representa CR<sub>3</sub>, entonces R3 y R4 pueden representar juntos también -(CH<sub>2</sub>)<sub>n1</sub>-, en donde n1 es un número entero de 2 a 4, o R2 y R4 también pueden representar juntos -(CH<sub>2</sub>)<sub>n2</sub>-, en donde n2 es un número entero de 2 a 4;

R5 y R6 representan independientemente H, alquilo, alcoxi, arilo o aralquilo;

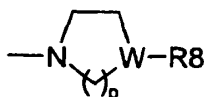
pudiendo representar también NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> juntos (principalmente):

- 10 - el radical 2-(1,2,3,4-tetrahidroquinolil) sustituido eventualmente,  
- un radical



en donde R7 representa uno de los radicales fenilo, bencilo o fenetilo, en donde el ciclo fenilo puede estar sustituido;

- 15 - un radical



en donde p es un número entero de 1 a 3,

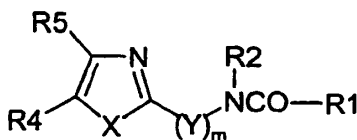
W es N y R8 representa H, CF<sub>3</sub>, uno de los radicales fenilo, piridilo o pirimidinilo, sustituidos eventualmente 1 a 2 veces con radicales escogidos entre halógeno, OH, alquilo o alcoxi, o

- 20 W es CH y R8 representa fenilo sustituido eventualmente, o aralquilo sustituido eventualmente en el grupo arilo;

se han descrito en el documento de solicitud de patente PCT WO 96/16040 como agonistas parciales o antagonistas de sub-receptores de la dopamina del cerebro o como formas profármaco de tales agonistas parciales o antagonistas. Estos compuestos presentarían por tanto propiedades interesantes para el diagnóstico y el tratamiento de trastornos afectivos, tales como la esquizofrenia y la depresión, así como ciertos trastornos del movimiento, tales como la enfermedad de Parkinson.

- 25

De igual manera se ha descrito en el documento de solicitud de patente PCT WO 98/27108 que ciertas amidas de fórmula general (A2)



(A2)

- 30 en la que

R1 representa principalmente un radical alquilo, fenilo sustituido eventualmente, o arilo heterocíclico sustituido eventualmente;

R2 representa H o fenilalquilo;

R4 representa H, quinolilo, 3-4-metilendioxfenilo o uno de los radicales fenilo o piridilo, sustituidos eventualmente con uno o varios radicales escogidos particularmente entre alquilo, alcoxi, alquiltio, hidroxil protegido eventualmente, amino, alquilamino, dialquilamino;

5 R5 representa H o un radical imidazolilo, fenilo, nitrofenilo, fenilalquilo, o incluso un radical -CO-N(R7)(R8), en donde R7 y R8 representan independientemente H, fenilo, fenilalquilo, alquilo o alcoxi;

o R4 y R5 en combinación forman un grupo de fórmula -CH=CH-CH=CH-;

10 Y es un radical fenileno sustituido con un radical fenilo, fenoxi o fenilalcoxi, o un grupo de fórmula -CH(R3)-, en la que R3 representa H o un radical de fórmula -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R6, en la que R6 representa un radical hidroxil protegido eventualmente, acilo, carboxi, acilamino, alcoxi, fenilalcoxi, alquiltio, fenilo sustituido eventualmente, piridilo sustituido eventualmente, pirazinilo, pirimidinilo, furilo, imidazolilo, naftilo, N-alquilindolilo o 3,4-metilendioxfenilo y n es un número entero de 0 a 3;

R2 y R3 considerados juntos con los átomos de carbono a los que están unidos-que los soportan, pueden formar un grupo fenilo;

X representa S o NR9;

15 R9 representa H, un radical alquilo o cicloalquilo, o incluso un radical bencilo sustituido eventualmente una vez en su porción fenilo con H, alquilo o alcoxi;

20 son inhibidores de las NO sintasas y se pueden utilizar para tratar enfermedades que comprenden particularmente la isquemia cardiovascular o cerebral, la hemorragia cerebral, trastornos del sistema nervioso central, la enfermedad de Alzheimer, la esclerosis en placas, la diabetes, la hepatitis, la migraña, la artritis reumatoide y la osteoporosis.

En un campo diferente, el solicitante ha descrito el mismo previamente, en el documento de solicitud de patente PCT WO 98/58934, derivados de amidinas que tienen la facultad de inhibir las NO sintasas y/o la peroxidación lipídica.

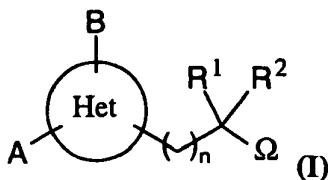
Otros derivados de imidazol con actividad terapéutica se describen igualmente en la bibliografía, como por ejemplo, en los documentos FR 2132632, US5620999, US4372964 y Biologicheskii Zhurnal Armenii (1977), 30(8), 96-7.

25 El solicitante ha descubierto ahora de forma sorprendente que ciertos intermediarios de la primeras etapas de la síntesis de las amidinas descritas en el documento de solicitud de patente de PCT WO 98/58934, y más generalmente, ciertos derivados de heterociclos con cinco miembros, a saber los productos de fórmula general (I) definida anteriormente, poseen al menos una de las tres propiedades escogidas entre las propiedades siguientes (y frecuentemente pueden ser dos de estas tres propiedades, e incluso las tres propiedades a la vez):

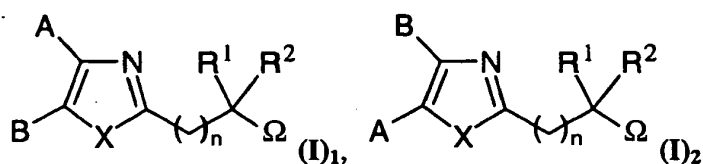
- 30 - propiedades de inhibición de las MAO;  
 - propiedades de inhibición de la peroxidación lipídica; y  
 - propiedades de modulación de los canales sódicos.

Estas propiedades ventajosas ofrecen a tales compuestos numerosas aplicaciones, en particular, en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, y especialmente las indicadas anteriormente, el dolor o la epilepsia.

35 La presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I):

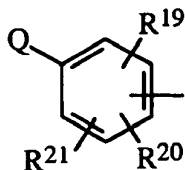


en forma racémica, enantiomérica o cualquier combinación de estas formas, en donde Het es un heterociclo con 5 miembros que comprende 2 heteroátomos y de forma que la fórmula general (I) se corresponde exclusivamente con una de las subfórmulas siguientes:



en las que:

A representa un radical



5 en donde Q representa un radical fenilo sustituido eventualmente con uno o varios sustituyentes escogidos independientemente entre un átomo de halógeno, un radical OH, ciano, nitro, alquilo, alcoxi o  $-NR^{10}R^{11}$  y un grupo de dos sustituyentes que representan juntos un radical metilendioxi o etilendioxi,

$R^{10}$  y  $R^{11}$  representan, independientemente, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo,

10  $R^{19}$ ,  $R^{20}$  y  $R^{21}$  representan, independientemente, un hidrógeno, un halógeno, el grupo OH o  $SR^{26}$ , o un radical alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alcoxi, ciano, nitro,

$R^{26}$  representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo,

X representa S o  $NR^{38}$ ,

$R^{38}$  representa un átomo de hidrógeno,

15  $R^1$  representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, aminoalquilo, alcoxilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, trifluorometilalquilo, alquenilo, alenilo, alenilalquilo, alquinilo, cianoalquilo,  $-(CH_2)$ ,  $-Z^1R^{39}$ ,  $-(CH_2)_g-COR^{40}$ ,  $-(CH_2)_g-NHCOR^{70}$ , arilo, aralquilo, arilcarbonilo, heteroarilalquilo o aralquilcarbonilo, el grupo arilo de los radicales arilo, aralquilo, arilcarbonilo, heteroarilalquilo o aralquilcarbonilo, estando el mismo sustituido eventualmente con uno o varios sustituyentes escogidos entre el grupo constituido por radicales alquilo, halógeno, alcoxi, nitro, ciano, cianoalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino,  $-(CH_2)_k-Z^2R^{39}$  o  $-(CH_2)_k-COR^{40}$ ,

20  $Z^1$  y  $Z^2$  representan un enlace,  $-O-$ ,  $-NR^{41}-$  o  $-S-$ ,

$R^{39}$  y  $R^{41}$  representan, independientemente cada vez que intervienen, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, alquenilo, alquinilo o cianoalquilo,

$R^{40}$  representa, independientemente cada vez que interviene, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, alenilo, alenilalquilo, alquenilo, alquinilo, cianoalquilo, alcoxi o  $NR^{42}R^{43}$ ,

25  $R^{42}$  y  $R^{43}$  representan, independientemente cada vez que intervienen, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, alenilo, alenilalquilo, alquenilo, alquinilo o cianoalquilo,

y  $R^2$  representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, aminoalquilo, alcoxilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, trifluorometilalquilo o  $-(CH_2)_g-NHCOR^{71}$ , o además uno de los radicales aralquilo o heteroarilalquilo, sustituidos eventualmente en el grupo arilo o heteroarilo, con uno o varios grupos escogidos independientemente entre el grupo compuesto por un átomo de halógeno y un radical alquilo, alcoxi, hidroxí, ciano, nitro, amino, alquilamino o dialquilamino,

30

$R^{70}$  y  $R^{71}$  representan independientemente un radical alquilo o alcoxi;

o bien  $R^1$  y  $R^2$ , juntos con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo carbocíclico de 3 a 7 miembros;

B representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo;

35  $\Omega$  representa uno de los radicales  $NR^{46}R^{47}$  o  $OR^{48}$ , en donde:

$R^{46}$  y  $R^{47}$  representan, independientemente, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquenilo, alquinilo, alenilo, alenilalquilo, cianoalquilo,  $-(CH_2)_g-Z^4R^{50}$ ,  $-(CH_2)_k-COR^{51}$ ,  $-(CH_2)_k-COOR^{51}$ ,  $-(CH_2)_k-CONHR^{51}$  o  $-SO_2R^{51}$ , o además un radical escogido entre los radicales arilo, aralquilo, ariloxialquilo, arilcarbonilo,

arilimino, aralquilcarbonilo, heteroarilo y en particular piridinilo, piridinilalquilo o piridinilcarbonilo, el grupo arilo o heteroarilo de dichos radicales arilo, aralquilo, ariloxialquilo, arilcarbonilo, arilimino, aralquilcarbonilo, heteroarilo, piridinilalquilo o piridinilcarbonilo está sustituido eventualmente con uno o varios sustituyentes escogidos independientemente entre halógeno, alquilo, alcoxi, hidroxilo, nitro, ciano, cianoalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, - $(\text{CH}_2)_k\text{-Z}^5\text{R}^{50}$ ,  $-(\text{CH}_2)_k\text{-COR}^{51}$  y  $-(\text{CH}_2)_k\text{-COOR}^{51}$ ,

$\text{Z}^4$  y  $\text{Z}^5$  representan un enlace,  $-\text{O}-$ ,  $-\text{NR}^{52}-$  o  $-\text{S}-$ ,

$\text{R}^{50}$  y  $\text{R}^{52}$ , representan, independientemente cada vez que intervienen, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, alenilo, alenilalquilo o cianoalquilo,

$\text{R}^{51}$  representa, independientemente cada vez que interviene, un átomo de hidrógeno, uno de los radicales cicloalquilo o cicloalquilalquilo, en donde el radical cicloalquilo comprende de 3 a 7 átomos de carbono, un radical alquilo lineal o ramificado que comprende de 1 a 8 átomos de carbono, un radical alqueno, alquino, alenilo, alenilalquilo, cianoalquilo, alcoxialquilo o  $\text{NR}^{58}\text{R}^{59}$ , o también un radical arilo o aralquilo, pudiendo estar sustituido dicho radical arilo o aralquilo por uno o varios sustituyentes escogidos independientemente entre un átomo de halógeno y un radical alquilo o alcoxi,

$\text{R}^{58}$  y  $\text{R}^{59}$  representan, independientemente, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, alqueno, alquino, alenilo, alenilalquilo o cianoalquilo,

g y p, cada vez que intervienen, son independientemente números enteros de 1 a 6, y k y n, cada vez que intervienen, son independientemente números enteros de 0 a 6;

y  $\text{R}^{48}$  representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, alquino o cianoalquilo;

o sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos.

La presente invención se refiere preferentemente a compuestos tales como los definidos anteriormente o a una de sus sales farmacéuticamente aceptables, caracterizados porque se trata de compuestos escogidos entre:

2-(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1H-imidazol-2-il)etilcarbamato de butilo;

N-[2-(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1H-imidazol-2-il)etil]-1-butanosulfonamida;

4-[2-(2-[[butilamino]carbonil]amino)etil]-1H-imidazol-4-il]-1,1'-bifenilo;

N-bencil-N-[(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1H-imidazol-2-il)metil]-1-hexanamina;

N-bencil(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1H-imidazol-2-il)-N-metilmetanamina;

(R,S)-4-(2-{1-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]pentil}-1H-imidazol-4-il)-1,1'-bifenilo;

(R,S)-N-bencil-1-(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1H-imidazol-2-il)-1-pentanamina;

(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1H-imidazol-2-il)metilcarbamato de butilo;

4-(2-[[(*terc*-butoxicarbonil)amino]metil]-1H-imidazol-4-il)-1,1'-bifenilo;

(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1H-imidazol-2-il)metanamina;

N,N-dibencil(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1H-imidazol-2-il)metanamina;

4-(2-[[(*terc*-butoxicarbonil)(metil)amino]metil]-1H-imidazol-4-il)-1,1'-bifenilo;

4-(2-{(1R)-1-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-2-ciclohexiletal}-1H-imidazol-4-il)-1,1'-bifenilo;

4-(2-{2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]etil}-1H-imidazol-4-il)-1,1'-bifenilo;

(1R)-1-(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1H-imidazol-2-il)-2-ciclohexiletanamina;

(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1H-imidazol-2-il)-N-metilmetanamina;

2-(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1H-imidazol-2-il)etanamina;

N-bencil-2-(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1H-imidazol-2-il)etanamina;

4-(2-[[bencil(*terc*-butoxicarbonil)amino]metil]-1H-imidazol-4-il)-1,1'-bifenilo;

(1R)-1-(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1H-imidazol-2-il)-3-fenil-1-pronanamina

- 4-(2-((1*R*)-1-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-fenilpropil)-1*H*-imidazol-4-il)-1,1'-bifenilo;  
*N*-bencil(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1*H*-imidazol-2-il)metanamina;  
 (1*R*)-*N*-bencil-1-(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1*H*-imidazol-2-il)-2-ciclohexiletanamina;  
 (1*R*)-*N*-bencil-1-(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1*H*-imidazol-2-il)-3-fenil-1-propanamina;  
 5 4-(2-{3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]propil}-1*H*-imidazol-4-il)-1,1'-bifenilo;  
 (R,S)-1-(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1*H*-imidazol-2-il)-1-pentanamina;  
*N*-[2-(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1*H*-imidazol-2-il)etil]-1-hexanamina;  
 4-[2-(2-[(*tert*-butilamino)carbonil]amino)etil]-1*H*-imidazol-4-il)-1,1'-bifenilo;  
*N*-bencil-3-(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1*H*-imidazol-2-il)-1-propanamina;  
 10 3-(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1*H*-imidazol-2-il)-1-propanamina;  
 (R,S)-1-(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1*H*-imidazol-2-il)-1-heptanamina;  
 (R,S)-4-(2-{1-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]heptil}-1*H*-imidazol-4-il)-1,1'-bifenilo;  
 4-(2-((1*S*)-1-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]propil)-1*H*-imidazol-4-il)-1,1'-bifenilo;  
 (R,S)-*N*-bencil-1-(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1*H*-imidazol-2-il)-1-heptanamina;  
 15 (1*S*)-1-(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1*H*-imidazol-2-il)-1-propanamina;  
 (1*S*)-*N*-bencil-1-(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1*H*-imidazol-2-il)-1-propanamina;  
 4-[2-(2-[(neopentiloxi)carbonil]amino)etil]-1*H*-imidazol-4-il)-1,1'-bifenilo;  
 4-(2-((1*R*)-1-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]butil)-1*H*-imidazol-4-il)-1,1'-bifenilo;  
 (1*R*)-1-(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1*H*-imidazol-2-il)-1-butanamina;  
 20 (1*R*)-*N*-bencil-1-(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1*H*-imidazol-2-il)-1-butanamina;  
*N*-[(1*S*)-1-(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1*H*-imidazol-2-il)propil]-1-butanamina;  
 4-[2-(2-[(benciloxi)carbonil]amino)etil]-1*H*-imidazol-4-il)-1,1'-bifenilo;  
 4-(2-{1-[(butoxicarbonil)amino]-1-metiletil}-1*H*-imidazol-4-il)-1,1'-bifenilo;  
 4-(2-{2-[(isobutoxicarbonil)amino]etil}-1*H*-imidazol-4-il)-1,1'-bifenilo;  
 25 4-(2-((1*S*)-1-[(butoxicarbonil)amino]etil)-1*H*-imidazol-4-il)-1,1'-bifenilo;  
 4-(2-((1*R*)-1-[(butoxicarbonil)amino]etil)-1*H*-imidazol-4-il)-1,1'-bifenilo;  
 4-(2-{2-[(metoxicarbonil)amino]etil}-1*H*-imidazol-4-il)-1,1'-bifenilo;  
 4-(2-{2-[(propoxicarbonil)amino]etil}-1*H*-imidazol-4-il)-1,1'-bifenilo;  
 4-(2-{2-[(etoxicarbonil)amino]etil}-1*H*-imidazol-4-il)-1,1'-bifenilo;  
 30 4-[2-(1-[(benciloxi)carbonil]amino)-1-metiletil]-1*H*-imidazol-4-il)-1,1'-bifenilo;  
*N*-[2-(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1*H*-imidazol-2-il)etil]-ciclohexanamina;  
 (R,S)-*N*-[1-(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1*H*-imidazol-2-il)heptil]-ciclohexanamina;  
 2-(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1*H*-imidazol-2-il)etilcarbamato de hexilo;  
 4-[2-(2-[(ciclohexiloxi)carbonil]amino)etil]-1*H*-imidazol-4-il)-1,1'-bifenilo;  
 35 4-[2-(2-[(ciclopentiloxi)carbonil]amino)etil]-1*H*-imidazol-4-il)-1,1'-bifenilo;  
 2-(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1*H*-imidazol-2-il)etilcarbamato de ciclohexilmetilo;  
 4-bromo-4'-(2-{2-[(butoxicarbonil)amino]etil}-1*H*-imidazol-4-il)-1,1'-bifenilo;



2-(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1*H*-imidazol-2-il)etilcarbamato de ciclobutilmetilo;

4-[2-(2-[[2-(2-metoxietoxi)carbonil]amino)etil]-1*H*-imidazol-4-il)-1,1'-bifenilo];

2-[4-(4'-bromo-1,1'-bifenil-4-il)-1*H*-imidazol-2-il]etilcarbamato de ciclohexilmetilo;

2-[4-(4'-bromo-1,1'-bifenil-4-il)-1*H*-imidazol-2-il]etilcarbamato de ciclobutilmetilo;

5 2-[4-(4'-bromo-1,1'-bifenil-4-il)-1*H*-imidazol-2-il]etilcarbamato de isobutilo;

2-[4-(4'-bromo-1,1'-bifenil-4-il)-1*H*-imidazol-2-il]etilcarbamato de ciclohexilo;

*N*-[2-(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1*H*-imidazol-2-il)etil]-3,3-dimetil-butanamida y de forma muy preferente de fórmula

2-(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1*H*-imidazol-2-il)etilcarbamato de butilo.

10 La presente invención tiene igualmente por objeto el uso de compuestos tales como los definidos anteriormente o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para preparar un medicamento para el tratamiento o la prevención del dolor, el tratamiento de la epilepsia, el tratamiento de trastornos asociados a la neurodegeneración y en particular a accidentes cerebrovasculares, traumatismo cerebral o el tratamiento de trastornos bipolares o del síndrome de colon irritable, y preferentemente para el tratamiento de accidentes cerebrovasculares o el tratamiento de traumatismo cerebral.

15 La presente invención tiene igualmente a título de medicamento, un compuesto tal como los definidos anteriormente.

En ciertos casos, los compuestos de acuerdo con la presente invención (es decir, los compuestos de fórmula general (I)), pueden comprender átomos de carbono asimétricos. Por tanto, los compuestos de acuerdo con la presente invención tienen dos formas posibles de enantiómeros, es decir, las configuraciones "R" y "S". La presente invención incluye las dos formas de enantiómeros y todas las combinaciones de estas formas, y comprende las mezclas racémicas "RS". Teniendo en cuenta la simplicidad, cuando alguna configuración específica no está indicada en las fórmulas de estructura, se entiende que las dos formas de enantiómeros y sus mezclas están representadas.

20 Por sal farmacéuticamente aceptable, se entienden principalmente las sales de adición de ácidos inorgánicos, tales como hidrocloreto, hidrobromuro, hidroyoduro, sulfato, fosfato, difosfato y nitrato, o de ácidos orgánicos, tales como acetato, maleato, fumarato, tartrato, succinato, citrato, lactato, metanosulfonato, p-toluensulfonato, pamoato y estearato. También entran en el campo de la presente invención, cuando son utilizables, las sales formadas a partir de bases tales como el hidróxido de sodio o de potasio. Para otros ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables, se puede recurrir a la referencia "Salt selection for basic drugs", Int. J. Pharm. (1986), 33, 201-217.

25 La composición farmacéutica puede estar en forma de sólido, por ejemplo, polvos, gránulos, comprimidos, geles, liposomas o supositorios. Los soportes sólidos apropiados pueden ser, por ejemplo, fosfato de calcio, estearato de magnesio, talco, azúcares, lactosa, dextrina, almidón, gelatina, celulosa, metilcelulosa, carboximetil-celulosa de sodio, polivinilpirrolidina y cera.

30 Las composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de la invención también se pueden presentar en forma líquida, por ejemplo, soluciones, emulsiones, suspensiones o jarabes. Los soportes líquidos apropiados pueden ser, por ejemplo, agua, disolventes orgánicos tales como glicerol o glicoles, lo mismo que sus mezclas, en proporciones variadas, en agua.

35 La administración de un medicamento de acuerdo con la invención se podrá hacer por vía tópica, oral, parenteral, por inyección intramuscular, etc.

La dosis de administración considerada por medicamento de acuerdo con la invención, está comprendida entre 0,1 mg a 10 g, en función del tipo de compuesto activo utilizado.

40 De conformidad con la invención, los compuestos de fórmula general (I) se pueden preparar según los procedimientos descritos a continuación.

### **PREPARACIÓN DE LOS COMPUESTOS DE LA INVENCION:**

#### **Generalidades**

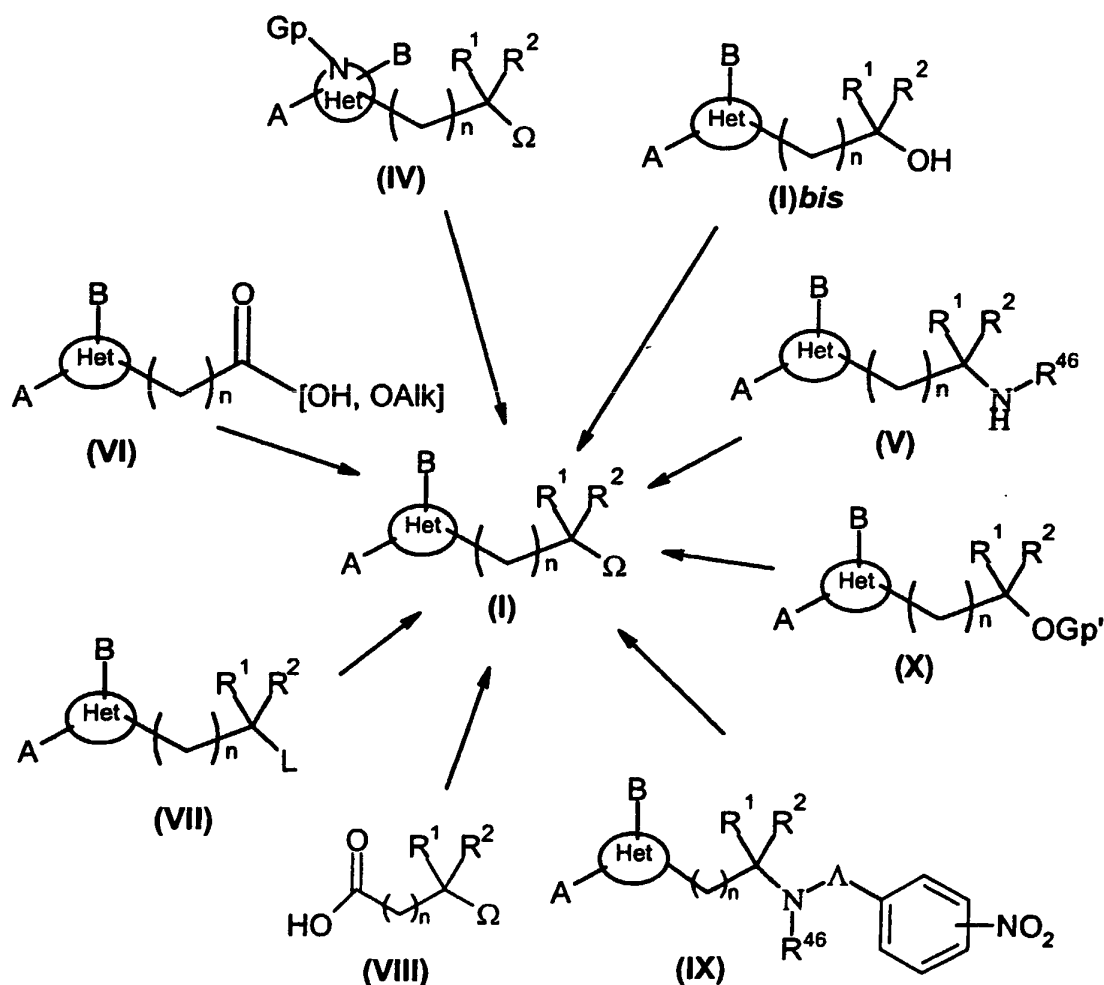
45 Las preparaciones de los compuestos de la invención que responden a las fórmulas generales (I), (II) o (III), en las que  $\Omega$  representa OH, se efectúan de forma análoga a la descrita en el documento de solicitud de patente PCT WO 99/09829 y el documento de solicitud de patente europea EP 432 740.

En lo que respecta a los compuestos de la invención que responden a las fórmulas generales (I), (II) y (III) y en las cuales Het es un ciclo imidazol, el experto en la técnica podrá consultar también el documento de solicitud de patente PCT WO 99/64401.

Las preparaciones de otros compuestos de la invención que responden a las fórmulas generales (I), (II) y (III), se efectúan de forma análoga a las descritas en el documento de solicitud de patente PCT WO 98/58934 (véase, en particular en las páginas 39 a 45 de este documento, las síntesis de los productos intermedios de fórmulas generales (XXV) y (XXVIII)) o según los procedimientos descritos a continuación.

### 5 Preparación de los compuestos de fórmula general (I)

Los compuestos de fórmula general (I) se pueden preparar por las 8 rutas sintéticas ilustradas a continuación (esquema 1) a partir de los productos intermedios de fórmula general (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X) y (I)bis, en los que A, B,  $\Omega$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ , Het y n son tal y como se han definido anteriormente, L es un grupo saliente, como por ejemplo un halógeno, Alk es un radical alquilo, Gp es un grupo protector de una función amina, por ejemplo, un grupo 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEM), y Gp' un grupo protector de una función alcohol, por ejemplo, un grupo de tipo bencilo, acetato o incluso sililo, como el *tert*-butildimetilsililo, y finalmente A representa un enlace o un radical  $-(CH_2)_x-$ ,  $-CO-(CH_2)_x-$ ,  $-(CH_2)_y-O-$  o  $-C(=NH)-$ . Evidentemente, el experto en la técnica podrá escoger el uso de otros grupos protectores Gp y Gp' entre los que conozca, y principalmente los citados en: Protective groups in organic synthesis, 2ª ed., (John Wiley & Sons Inc., 1991).



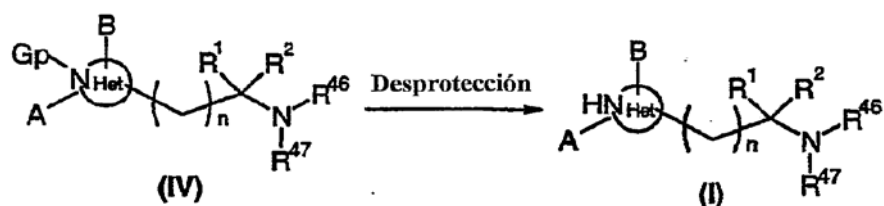
15

Esquema 1

#### Ruta 1: Het es imidazol y $\Omega$ es $NR^{46}R^{47}$ pero no es un radical de tipo carbamato

Las aminas y las carboxamidas de fórmula general (I), esquema 2, en la que A, B,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^{46}$ ,  $R^{47}$ , Het y n son tal y como se han definido anteriormente, se preparan mediante la desprotección por ejemplo, en el caso en el que Gp representa SEM, con fluoruro de *tert*-butilamonio (TBAF) en THF, de la amina de fórmula general (IV) para liberar la amina del heterociclo del compuesto de fórmula general (I). Las aminas protegidas de fórmula general (IV) son accesibles a través de una ruta general de síntesis, descrita en Biorg. and Med Chem. Lett., 1993, 3, 915 y Tetrahedron Lett., 1993, 34, 1901 y más particularmente en el documento de solicitud de patente PCT WO 98/58934.

20

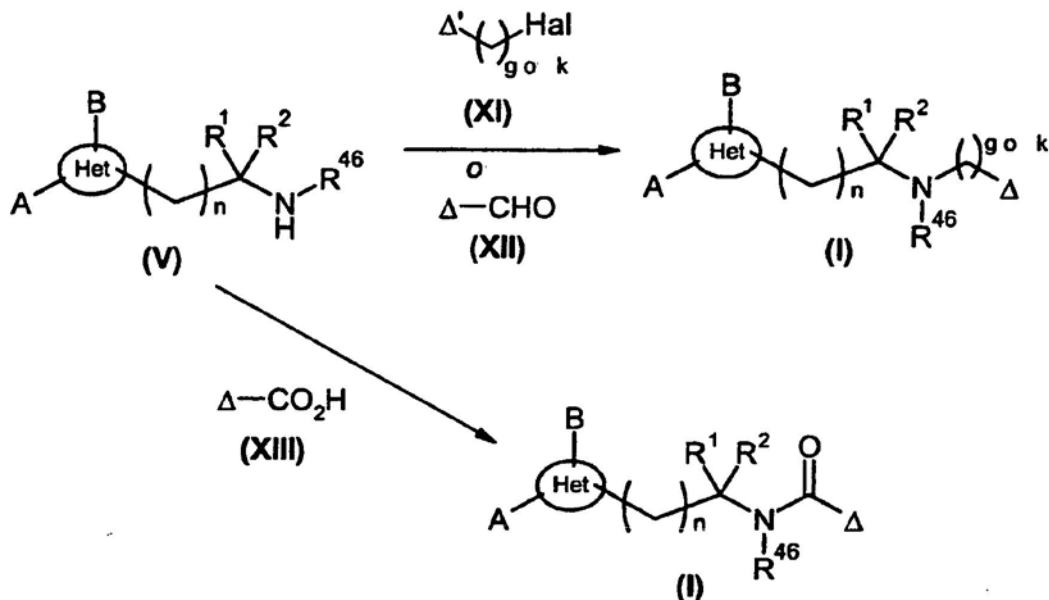


Esquema 2

**Ruta 2:** Het es imidazol, oxazol o tiazol y  $\Omega$  es  $\text{NR}^{46}\text{R}^{47}$

5 Las aminas y las carboxamidas de fórmula general (I), esquema 3, en las que A, B,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^{46}$ , Het, g, k y n son tal y como se han definido anteriormente,  $\Delta$  representa un radical alquilo, cicloalquilalquilo, arilalquilo, arilo, alenilo, alenilalquilo, alquenilo, alquinilo, cianoalquilo o hidroxialquilo y  $\Delta'$  representa un radical alquilo, cicloalquilalquilo, arilalquilo o arilo, cuando g o k no representan 0, o  $\Delta'$  representa un radical alquilo, cicloalquilalquilo, arilalquilo o un radical arilo preferentemente desactivado (es decir, un radical arilo sustituido con un grupo atrayente de electrones, como por ejemplo un grupo nitro o ciano) cuando g o k representa 0, se preparan mediante la condensación de las aminas de fórmula general (V) con ácidos carboxílicos (o los correspondientes cloruros de ácido) de fórmula general (XIII) en condiciones clásicas de síntesis peptídica, con los aldehídos de fórmula general (XII) en presencia de un agente reductor, tal como el triacetoxiborohidruro de sodio o el borohidruro de sodio, en un alcohol alifático inferior, tal como el metanol y eventualmente en presencia de tamices moleculares, o con los derivados halogenados (Hal = átomo de halógeno) de fórmula general (XI). En particular, cuando  $\Delta$  representa un radical alenilo, alenilalquilo, alquenilo, alquinilo, cianoalquilo o hidroxialquilo, los compuestos de fórmula general (V) se convierten en los compuestos de fórmula general (I) correspondientes, mediante reacción con los derivados halogenados de fórmula general (XI) en un disolvente tal como acetonitrilo, diclorometano o acetona y en presencia de una base como por ejemplo trietilamina o carbonato de potasio, a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente.

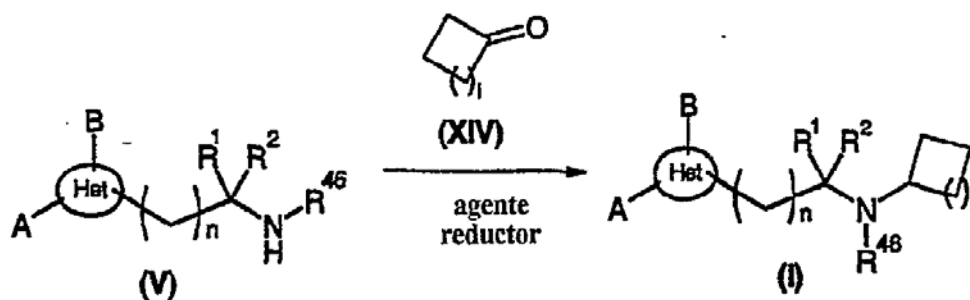
Los derivados de fórmula general (V) son particularmente accesibles por una ruta general de síntesis, descrita en Biorg. and Med. Chem. Lett., 1993, 3, 915 y Tetrahedron Lett., 1993, 34, 1901, y más particularmente en el documento de solicitud de patente WO 98/58934. Cuando  $\text{R}^{46} = \text{H}$ , los compuestos de fórmula general (V) se pueden preparar, por ejemplo, según un protocolo descrito en el documento de solicitud de patente WO 98/58934 (utilizando el aminoácido adecuado en lugar de N-Boc-sarcosinamida).



Esquema 3

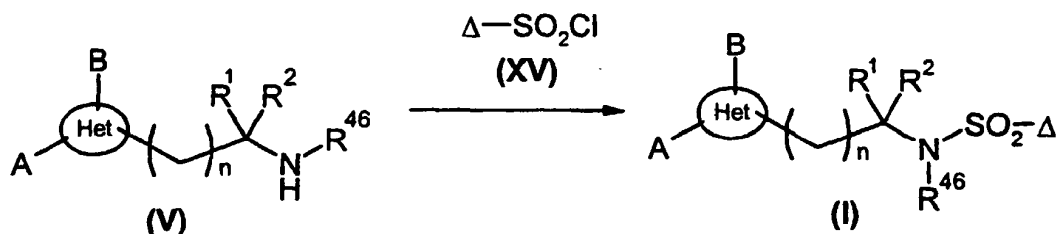
30 En el caso particular en el que  $\text{R}^{47}$  representa un radical cicloalquilo, las aminas de fórmula general (I), esquema 3bis, en donde A, B,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^{46}$ , Het y n son tal como los definidos anteriormente, e i representa un número entero de 0 a 4, se preparan por condensación de las aminas de fórmula general (V) con cicloalquilcetonas de fórmula general (XIV), en presencia de un agente reductor tal como triacetoxiborohidruro de sodio o borohidruro de sodio, en

un alcohol alifático inferior como metanol y, eventualmente, en presencia de tamices moleculares a temperatura ambiente.



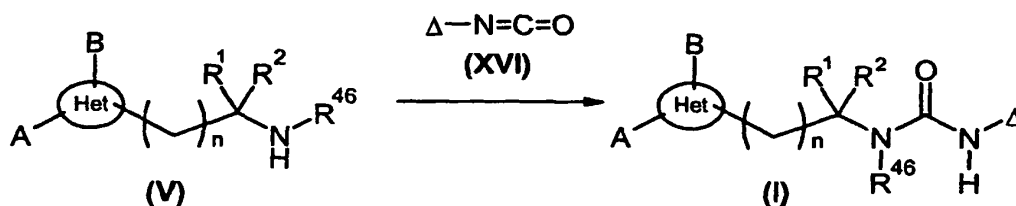
Esquema 3bis

- 5 Las sulfonamidas de fórmula general (I), esquema 3ter, en donde A, B, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>46</sup>, Het y n son tal como los definidos anteriormente, R<sup>47</sup> representa un radical -SO<sub>2</sub>-Δ y Δ representa un radical alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo o arilalquilo, se preparan por condensación de las aminas de fórmula general (V) con sulfocloruros de fórmula general (XV), en condiciones clásicas, por ejemplo, en un disolvente como dimetilformamida a temperatura ambiente.



Esquema 3ter

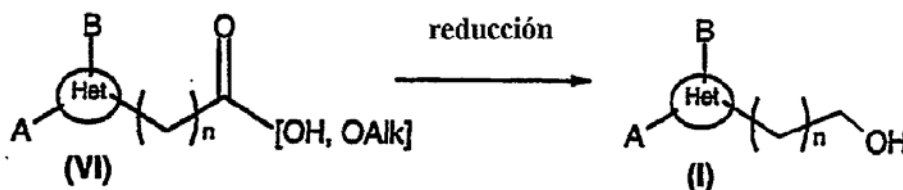
- 10 Las ureas de fórmula general (I), esquema 3quater, en donde A, B, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>46</sup>, Het y n son tal como se han definido anteriormente, R<sup>47</sup> representa un radical -CO-NH-Δ y Δ representa un radical alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo o arilalquilo, se preparan mediante la reacción de las aminas de fórmula general (V) con los isocianatos de fórmula general (XVI), en un disolvente inerte tal como diclorometano o 1,2-dicloroetano.



Esquema 3quater

**Ruta 3:** Het es oxazol o tiazol, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son ambos H y Ω es OH.

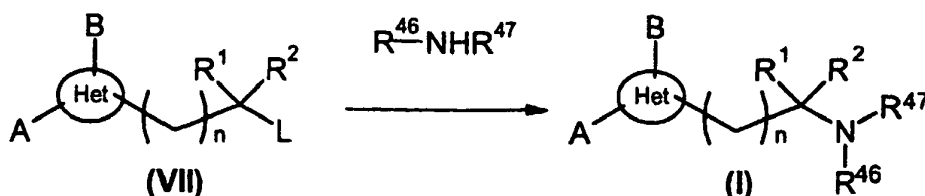
- 15 Los derivados alcohólicos de fórmula general (I), esquema 4, en donde A, B, Het y n son tal como los definidos anteriormente y R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son átomos de hidrógeno, se obtienen mediante la reducción de los ácidos o los ésteres de fórmula general (VI) (accesibles a través de una ruta general de síntesis descrita en J. Med Chem., 1996, 39, 237-245 y el documento de solicitud de patente PCT WO 99/09829). Esta reducción se puede efectuar, por ejemplo, mediante la acción de hidruro de boro o de litio y aluminio o incluso de hidruro de diisobutilaluminio, en un disolvente polar aprótico, como el tetrahidrofurano.



Esquema 4

**Ruta 4:** Het es oxazol o tiazol y  $\Omega$  es  $\text{NR}^{46}\text{R}^{47}$ 

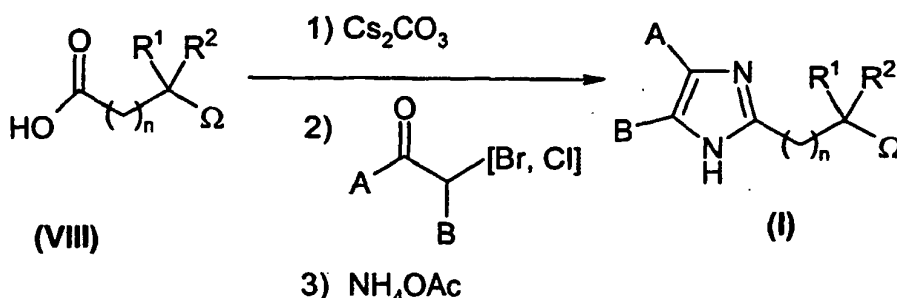
5 Las aminas de fórmula general (I), esquema 5, en donde A, B,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^{46}$ ,  $\text{R}^{47}$  Het, y n son tal como los anteriormente definidos, se preparan mediante la condensación de las aminas primarias o secundarias de fórmula general  $\text{R}^{46}\text{-NHR}^{47}$  con los compuestos de fórmula general (VII) (en donde L representa preferentemente un átomo de halógeno Hal, pero también puede representar un grupo mesilato o tosilato) según una ruta de síntesis general, descrita en J. Med. Chem., 1996, 39, 237-245 y el documento de solicitud de patente PCT WO 99/09829 o la patente US 4.123.529. Esta ruta de síntesis se puede emplear en particular cuando  $\text{R}^{46}$  y  $\text{R}^{47}$  juntos forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo no aromático con 4 a 8 miembros. La reacción tiene lugar típicamente en un disolvente anhidro (por ejemplo, dimetilformamida, diclorometano, tetrahydrofurano o acetona) en presencia de una base (por ejemplo,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  o  $\text{K}_2\text{CO}_3$  en presencia de trietilamina), y preferentemente con calentamiento.



Esquema 5

**Ruta 5:** Het es imidazol y  $\Omega$  es un radical de tipo carbamato

15 Cuando  $\Omega$  es un radical de tipo carbamato, los ácidos de fórmula general (VIII) pueden formar un anillo, en forma de derivados de imidazol de fórmula general (I), esquema 6, añadiendo carbonato de cesio seguido de una condensación con una  $\alpha$ -haloacetona de fórmula  $\text{A-CO-CH(B)-[Br, Cl]}$ , seguido de la adición de un gran exceso de acetato de amonio (por ejemplo 15 o 20 equivalentes por equivalente de ácido de fórmula general (VIII)). Esta reacción se efectúa preferentemente en una mezcla de xilenos y con calentamiento (dado el caso, también se puede eliminar simultáneamente el agua formada en el transcurso de la reacción).



Esquema 6

**Ruta 6:** Het es imidazol, oxazol o tiazol y  $\Omega$  es  $\text{NR}^{46}\text{R}^{47}$ 

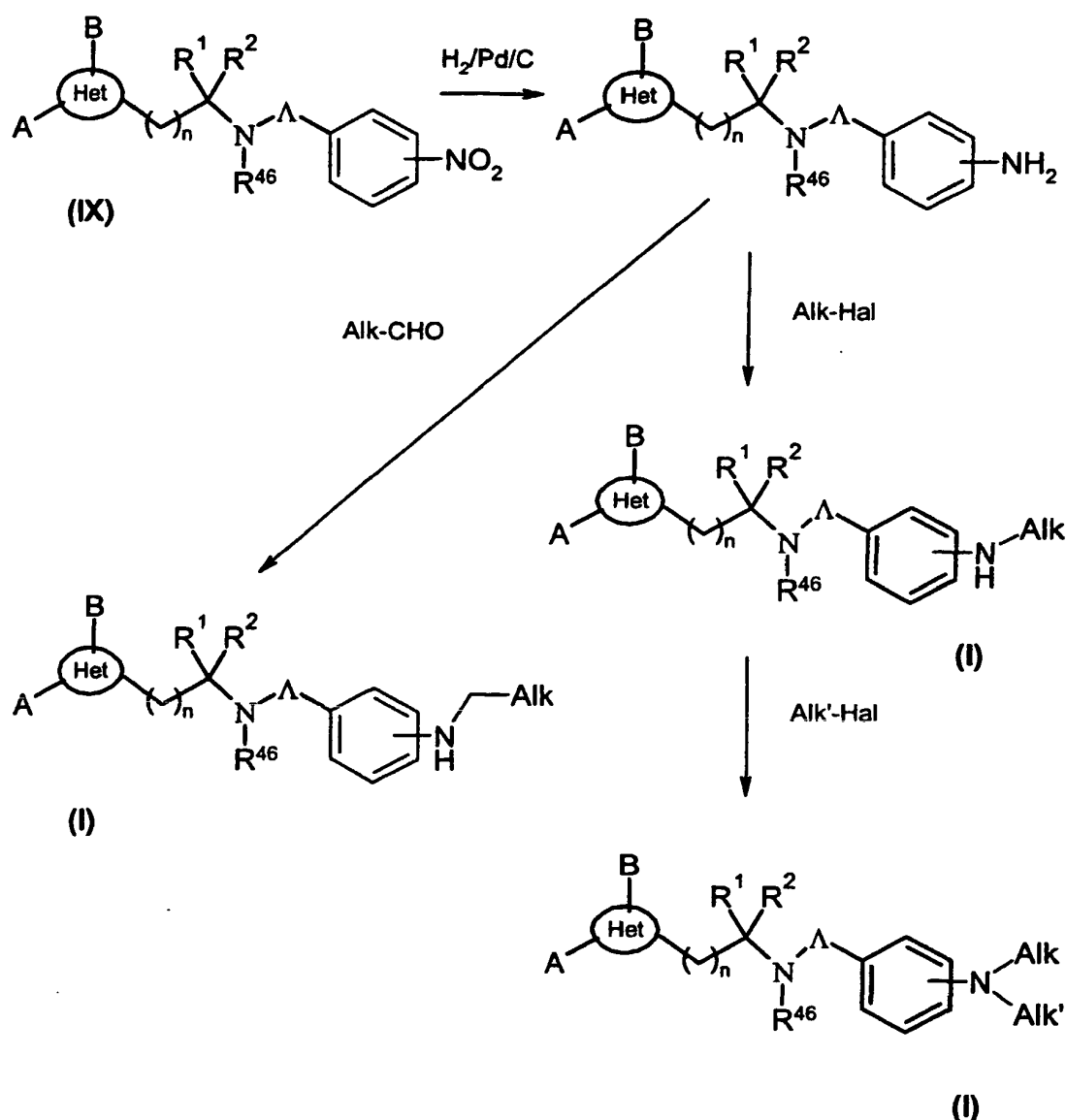
25 Cuando  $\Omega$  es un radical  $\text{NR}^{46}\text{R}^{47}$  en donde  $\text{R}^{47}$  es un radical que comprende una terminación de tipo aminofenileno, alquilaminofenileno o dialquilaminofenileno, los compuestos de fórmula general (I), en la que A, B, Het, n,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^{46}$  son tal como los definidos anteriormente y A representa un enlace o un radical  $\text{-(CH}_2\text{)}_x\text{-}$ ,  $\text{-CO-(CH}_2\text{)}_x\text{-}$ ,  $\text{-(CH}_2\text{)}_y\text{-O-}$  o  $\text{-C(=NH)-}$ , siendo x e y números enteros de 0 a 6, se pueden obtener, esquema 7, mediante la reducción del compuesto de fórmula general (IX), por ejemplo, por acción del hidrógeno en presencia de un catalizador de tipo paladio sobre carbono en un disolvente, como por ejemplo, metanol, etanol, diclorometano o tetrahydrofurano. La reducción de la función nitro se puede efectuar también, por ejemplo, calentando el producto en un disolvente adecuado, tal

30

como acetato de etilo, con un poco de etanol en presencia de  $\text{SnCl}_2$  (J. Heterocyclic Chem. (1987), 24, 927-930; Tetrahedron Letters (1984), 25 (8), 839-842) o en presencia de  $\text{SnCl}_2 / \text{Zn}$  (Synthesis (1996), 9, 1076-1078), con ayuda de  $\text{NaBH}_4\text{-BiCl}_3$  (Synth. Com. (1995) 25 (23), 3799-3803) en un disolvente tal como etanol, o también utilizando Ni de Raney con adición de hidrato de hidrazina (Monatshefte für Chemie, (1995), 126, 725-732), o incluso con ayuda de indio en una mezcla de etanol y cloruro de amonio a reflujo (Synlett (1998) 9, 1028).

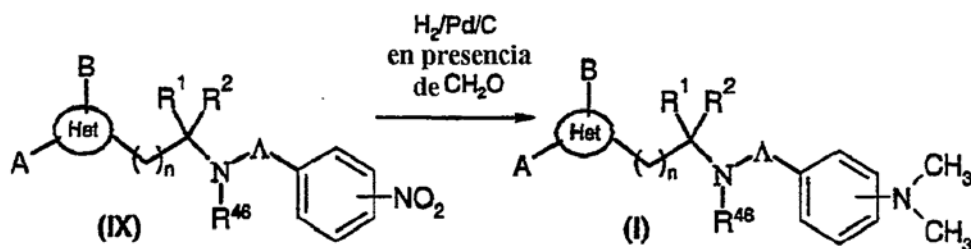
Cuando  $\text{R}^{47}$  es un radical de tipo aminofenileno, alquilaminofenileno o dialquilaminofenileno (Alk y Alk' son radicales alquilo idénticos o diferentes),

el compuesto de fórmula general (IX) se reduce para obtener el derivado de anilina de fórmula general (I) y eventualmente monoalquilado o dialquilado, según las reacciones clásicas conocidas por el experto en la técnica. La monoalquilación se realiza por aminación reductora con un aldehído o por una sustitución nucleófila mediante la reacción con un equivalente de haloalquilo Alk-Hal. A continuación, se puede realizar una segunda alquilación, dado el caso, por medio de un haloalquilo Alk'-Hal.



Esquema 7

15 En el caso particular en el que  $\text{Alk} = \text{Alk}' = -\text{CH}_3$  y cuando A no representa  $-\text{CH}_2-$ , el derivado nitro de fórmula general (IX) se tratará con cantidades adecuadas de paraformaldehído bajo un flujo de hidrógeno, en un disolvente tal como etanol, y en presencia de un catalizador de tipo paladio sobre carbono (esquema 7bis).

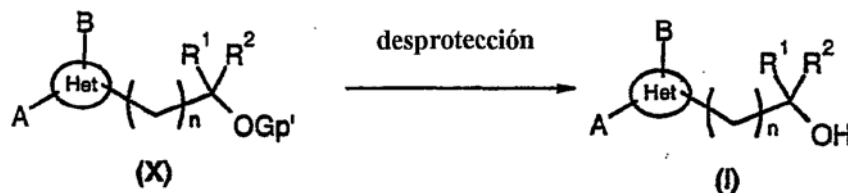


Esquema 7 bis

**Ruta 7:** Het es imidazol, oxazol o tiazol y  $\Omega$  es OH

Esta ruta se puede utilizar cuando  $\Omega$  es OH. Contrariamente a la ruta 3,  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  pueden no ser átomos de hidrógeno. En ese caso, los compuestos de fórmula general (I) se pueden obtener, esquema 8, mediante la desprotección del alcohol protegido de fórmula general (X).

En el caso en el que  $\text{Gp}'$  sea un grupo protector de tipo sililo, la desprotección se podrá realizar, por ejemplo, mediante la adición de fluoruro de tetra-*tert*-butilamonio en un disolvente tal como el tetrahidrofurano. En el caso en el que  $\text{Gp}'$  es un grupo protector de tipo bencilo, la desprotección se realizará mediante hidrogenación en un disolvente tal como metanol, etanol, diclorometano o tetrahidrofurano. En el caso en el que  $\text{Gp}'$  sea un grupo protector de tipo acetato, la desprotección se podrá realizar, por ejemplo, con ayuda de carbonato de sodio o de potasio, en un disolvente alcohólico, tal como el metanol. Para los otros casos, el experto en la técnica consultará útilmente el siguiente documento: "Protective groups in organic synthesis", 2ª ed., (John Wiley & Sons Inc., 1991).

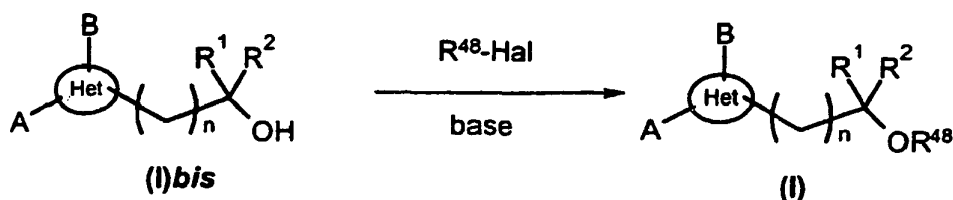


Esquema 8

**Ruta 8:** Het es imidazol, oxazol o tiazol y  $\Omega$  es  $\text{OR}^{\text{R}^{48}}$  con  $\text{R}^{\text{R}^{48}}$  H

Los compuestos de fórmula general (I) en donde  $\Omega$  es un radical  $\text{OR}^{\text{R}^{48}}$  con  $\text{R}^{\text{R}^{48}}$  H, se obtienen, por ejemplo, esquema 9, a partir de alcoholes de fórmula general (I)bis (que son compuestos de fórmula general (I), tal y como se ha definido anteriormente, en donde  $\Omega$  representa OH), mediante la reacción de estos últimos con un halogenuro de fórmula general  $\text{R}^{\text{R}^{48}}\text{-Hal}$  ( $\text{Hal} = \text{Br}, \text{Cl}$  o I) en un disolvente tal como diclorometano, acetonitrilo, tetrahidrofurano anhidro o éter anhidro y en presencia de una base tal como el carbonato de potasio o de sodio, el hidruro de sodio o la trietilamina.

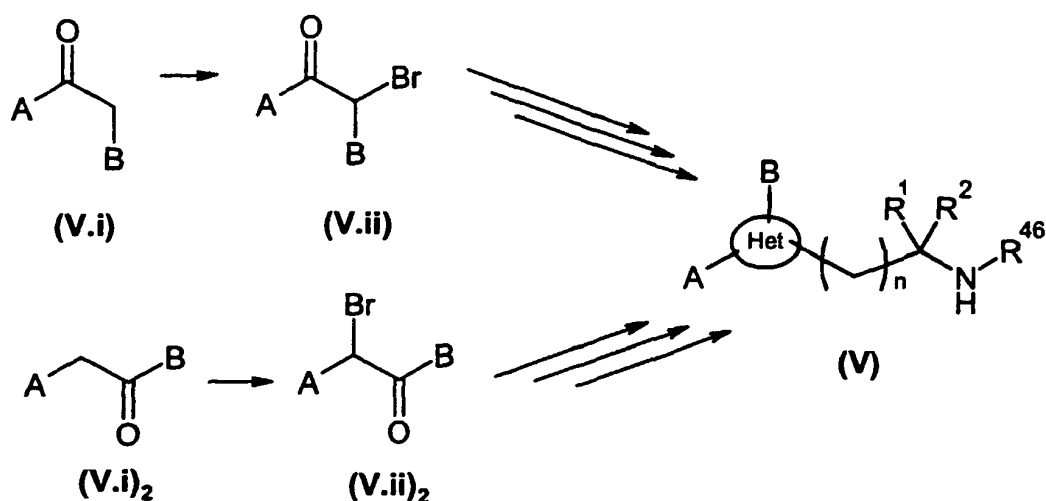
En el caso en el que los radicales A, B,  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  comprendan grupos funcionales alcohol, fenol, amina o anilina, puede ser necesario añadir etapas de protección / desprotección de estos grupos funcionales, según métodos clásicos conocidos por el experto en la técnica (etapas no representadas en el esquema 9).



Esquema 9

**Preparación de los productos intermedios de la síntesis****Preparación de imidazoles y tiazoles de fórmula general (V)****Esquema general**

5 El derivado cetónico no comercial de fórmula general (V.i) o (V.i)<sub>2</sub>, en donde A y B son tal y como se han definido en la fórmula general (I), se convierte, esquema 3.1, en α-bromo-cetona correspondiente de fórmula general (V.ii) o (V.ii)<sub>2</sub> mediante la reacción con un agente de bromación, tal como CuBr<sub>2</sub> (J. Org. Chem. (1964), 29, 3459), bromo (J. Het. Chem. (1988), 25, 337), N-bromosuccinimida (J. Amer. Chem. Soc. (1980), 102, 2838) en presencia de ácido acético en un disolvente tal como acetato de etilo o diclorometano, HBr o Br<sub>2</sub> en éter, etanol o ácido acético (Biorg. Med Chem. Lett. (1996), 6(3), 253-258; J. Med. Chem. (1988), 31(10), 1910-1918; J. Am. Chem. Soc. (1999), 121, 24) o también con ayuda de una resina de bromación (J. Macromol. Sci. Chem. (1977), A11, (3) 507-514). En el caso particular en el que A es un radical p-dimetilaminofenilo, es posible utilizar el modo operativo que figura en la publicación Tetrahedron Lett., 1998, 39 (28), 4987. La amina de fórmula general (V) se obtiene a continuación según los procedimientos representados en los esquemas 3.2 (imidazoles) y 3.3 (tiazoles) más abajo.



15

Esquema 3.1

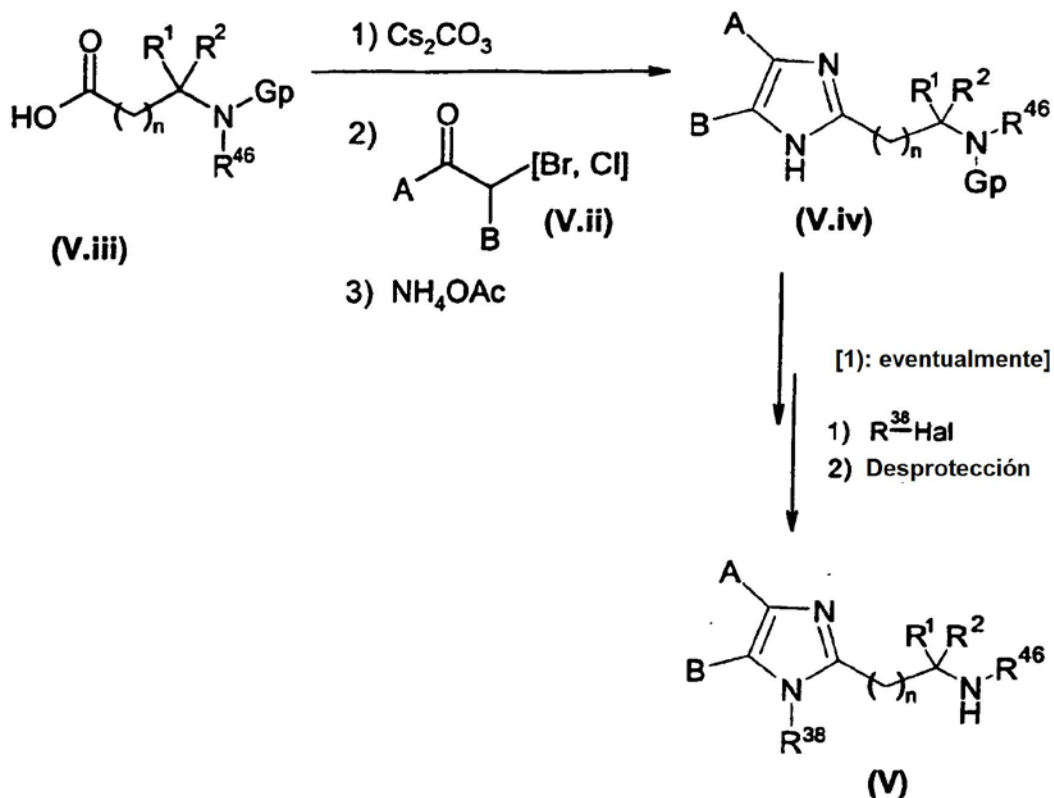
Alternativamente a la síntesis que se presenta en el esquema 3.1, el experto en la técnica podrá utilizar, dado el caso, una α-cloro-cetona en lugar de una α-bromo-cetona.

**Obtención de imidazoles de fórmula general (V)**

20 El ácido de fórmula general (V.iii), en la que Gp representa un grupo protector para una función amina, por ejemplo, un grupo protector de tipo carbamato, esquema 3.2, se trata con Cs<sub>2</sub>CO en un disolvente tal como metanol o etanol. A la sal de cesio recuperada, se añade α-halo-cetona de fórmula general (V.ii) en un disolvente inerte, tal como dimetilformamida. El cetoéster intermediario se cicla por calentamiento a reflujo en xileno (mezcla de isómeros) en presencia de un gran exceso de acetato de amonio (15 o 20 equivalentes, por ejemplo), para obtener el derivado de imidazol de fórmula general (V.iv) (eliminándose eventualmente el agua formada en el transcurso de la reacción).

25 En el caso en el que R<sup>38</sup> no sea H, la función amina del ciclo imidazol del compuesto de fórmula general (V.iv), se sustituye mediante la reacción con el derivado halogenado R<sup>38</sup>-Hal (Hal = átomo de halógeno); la función amina protegida, se desprotege a continuación en condiciones clásicas (por ejemplo: ácido trifluoroacético o HCl en un disolvente orgánico cuando se trata de un grupo protector de tipo carbamato, o también hidrogenación en presencia de paladio sobre carbono, cuando el grupo protector es un carbamato de bencilo).

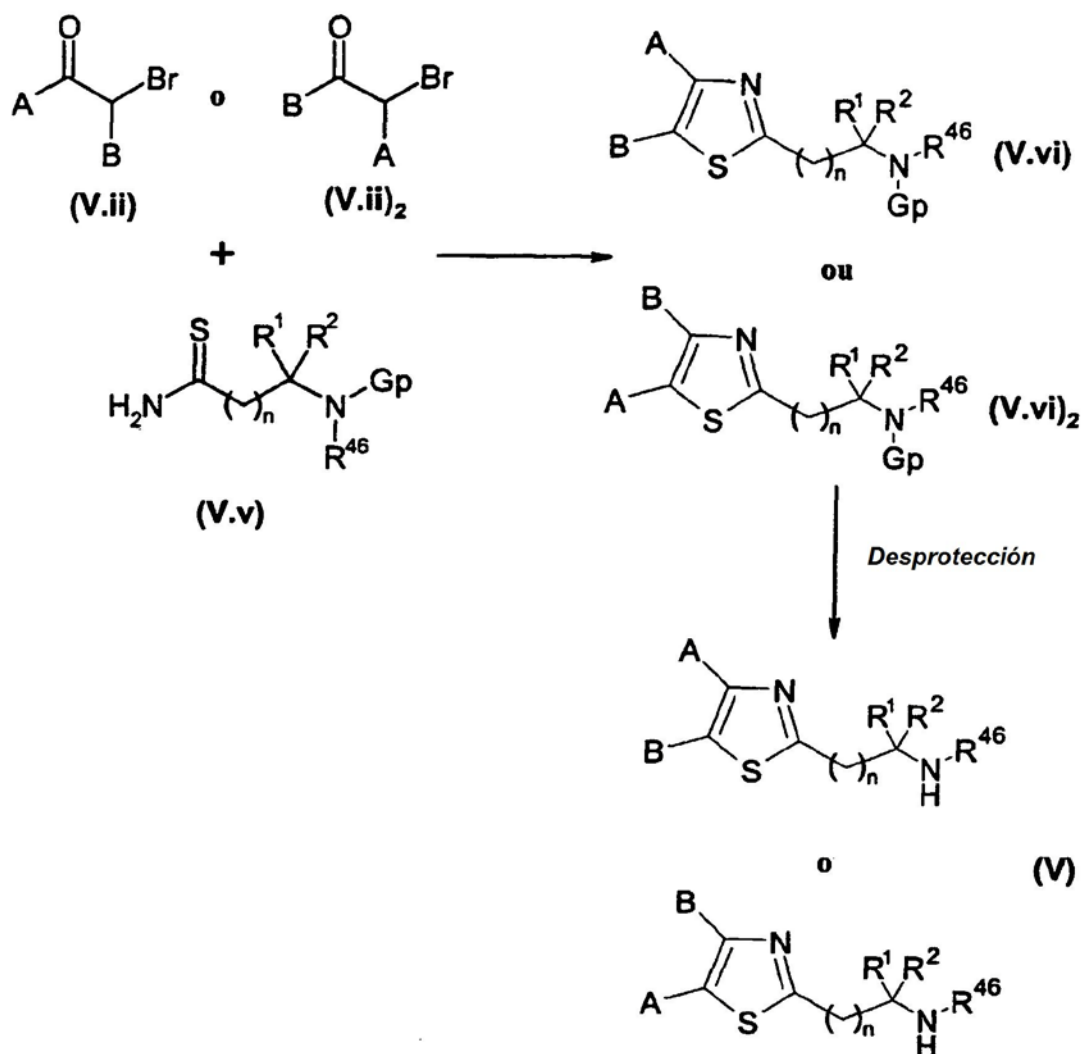




Esquema 3.2

**Obtención de tiazoles de fórmula general (V) destinados a la preparación de compuestos de fórmula general (I)<sub>1</sub> o (I)<sub>2</sub>:**

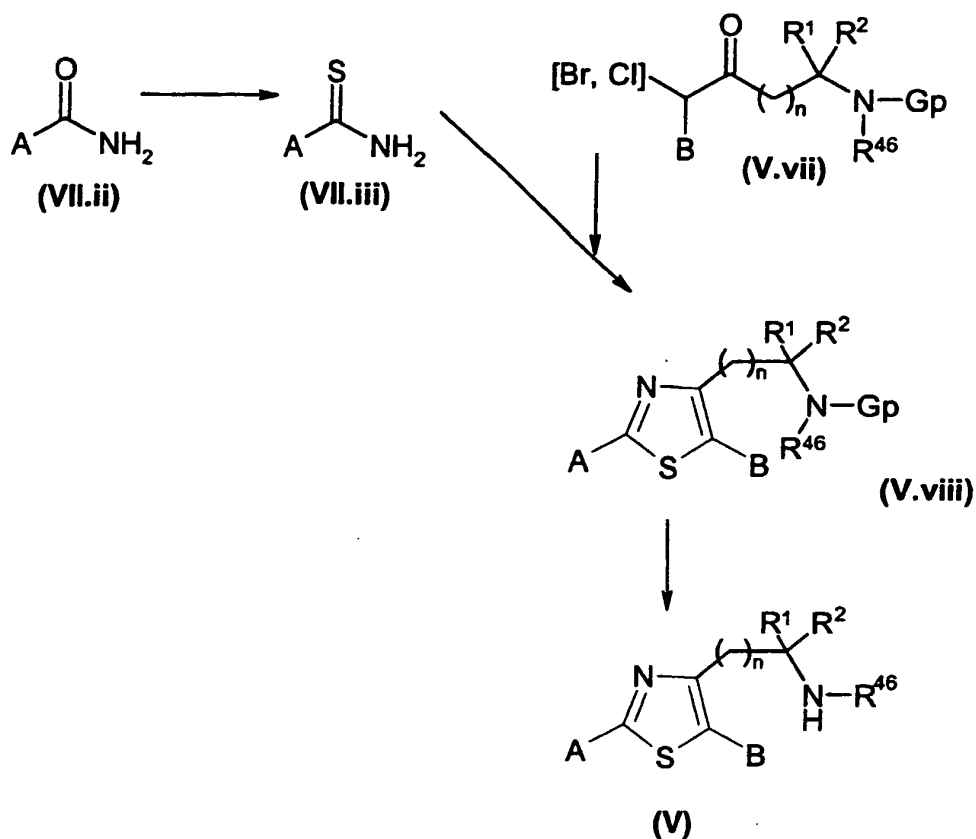
- 5 La tiocarboxamida de fórmula general (V.v), en la que Gp representa un grupo protector para una función amina, por ejemplo, un grupo protector de tipo carbamato, obtenido por ejemplo mediante la reacción de la carboxamida correspondiente con el reactivo de Lawesson o con  $(P_2S_5)_2$ , se hace reaccionar, esquema 3.3, con  $\alpha$ -bromo-cetona de fórmula general (V.ii) o (V.ii)<sub>2</sub>, según un protocolo experimental descrito en la bibliografía (J. Org. Chem., (1995), 60, 5638-5642). La función amina protegida se desprotege a continuación bajo condiciones clásicas, en medio ácido fuerte (por ejemplo: ácido trifluoroacético o HCl en un disolvente orgánico cuando se trata de un grupo protector de tipo carbamato), que libera la amina de fórmula general (V).
- 10



Esquema 3.3

**Obtención de tiazoles de fórmula general (V) destinados a la preparación de compuestos de fórmula general (I):**

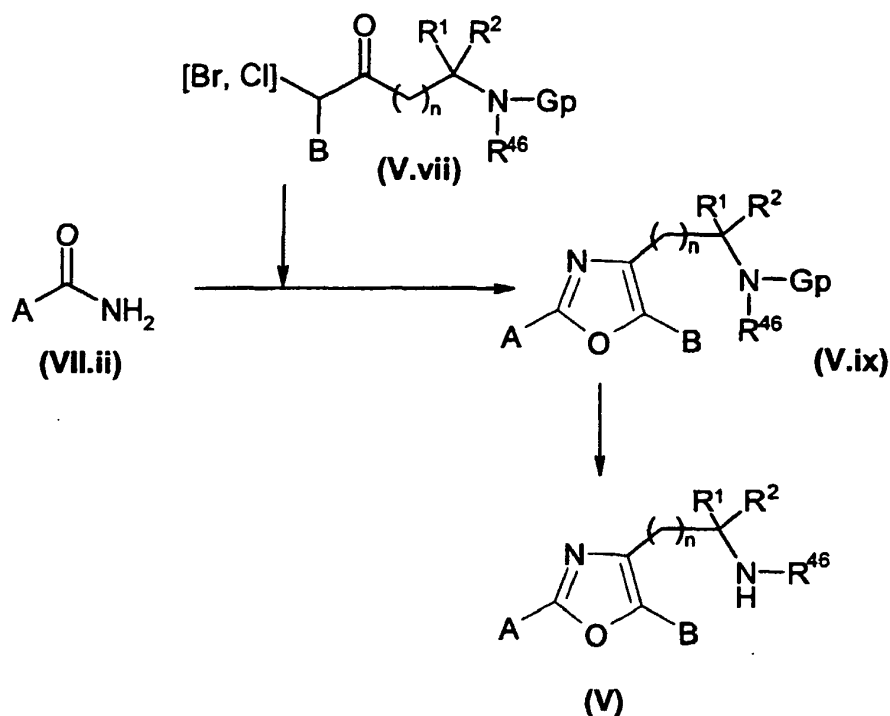
- 5 Estos compuestos se obtienen según un método resumido en el esquema 3.4 siguiente. La carboxamida de fórmula general (VII.ii) se trata en primer lugar, por ejemplo, con el reactivo de Lawesson o con (P<sub>2</sub>S<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, después la tiocarboxamida de fórmula general (VII.iii) obtenida, se hace reaccionar con el derivado halogenado de fórmula general (V.vii) (véase, Biorg. Med. Chem. Lett. (1996), 6(3), 253-258; J. Med. Chem. (1988), 31(10), 1910-1918; Tetrahedron Lett., (1993), 34 (28), 4481-4484; o J. Med. Chem. (1974), 17, 369-371; o además Bull. Acad. Sci. USSR Div. Chem. Sci. (Engl Transl) (1980) 29, 1830-1833). La amina protegida de fórmula general (V.viii) obtenida de este modo, se desprotege a continuación bajo condiciones clásicas para el experto en la técnica (por ejemplo: ácido trifluoroacético o HCl en un disolvente orgánico, cuando Gp es un grupo protector de tipo carbamato).
- 10



Esquema 3.4

**Obtención de oxazoles de fórmula general (V) destinados a la preparación de compuestos de fórmula general (I)<sub>3</sub>:**

- 5 Estos compuestos se obtienen según un método resumido en el esquema 3.5 a continuación. La carboxamida de fórmula general (VII.ii) se hace reaccionar con el derivado halogenado de fórmula general (V.vii). La amina protegida de fórmula general (V.ix) obtenida de este modo, se desprotege a continuación bajo condiciones clásicas para el experto en la técnica, para obtener el compuesto de fórmula general (V) (por ejemplo: ácido trifluoroacético o HCl en un disolvente orgánico, cuando Gp es un grupo protector de tipo carbamato).



Esquema 3.5

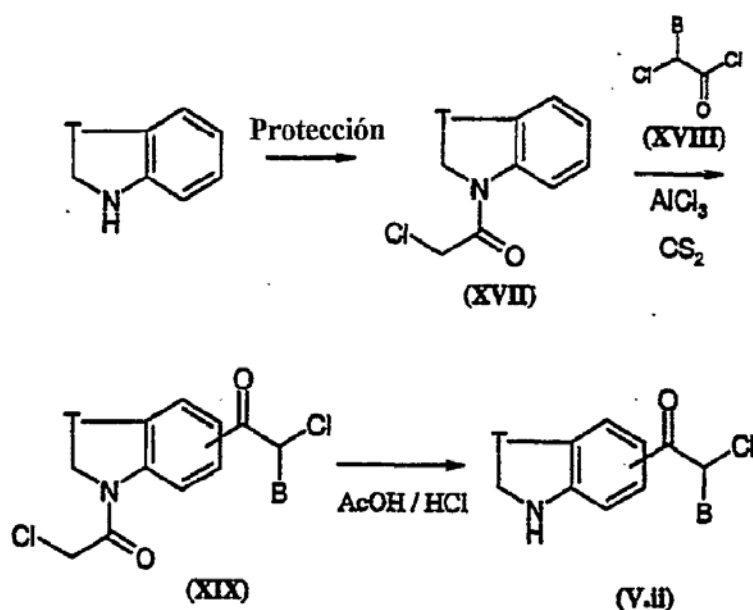
**Preparación de derivados cetónicos de fórmula general (V.i) y de ciertos derivados  $\alpha$ -bromocetónicos de fórmula general (V.i), (V.ii), o (V.vii)**

5 Los derivados cetónicos de fórmula general (V.i) no comerciales o sus homólogos  $\alpha$ -bromocetónicos son accesibles a partir de métodos de la bibliografía, o de métodos similares que habrá adaptado el experto en la técnica. En particular:

10 ♦ cuando A representa un radical indolinilo o tetrahydroquinolilo, los compuestos de fórmula general (V.i) son accesibles a partir de métodos de la bibliografía, tales como, por ejemplo, J. Med. Chem. (1986), 29, (6), 1009-1015 o J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 (1992), 24, 3401-3406.

Alternativamente, los compuestos de fórmula general (V.ii) en los que A representa un radical indolinilo o tetrahydroquinolilo en el que  $\text{R}^{33}$  representa H, se pueden sintetizar según un protocolo ligeramente modificado en relación al descrito en J. Chem. Soc., Perkin Trans 1 (1992), 24, 3401-3406. Este protocolo se resume en el esquema 3.6 a continuación.

15



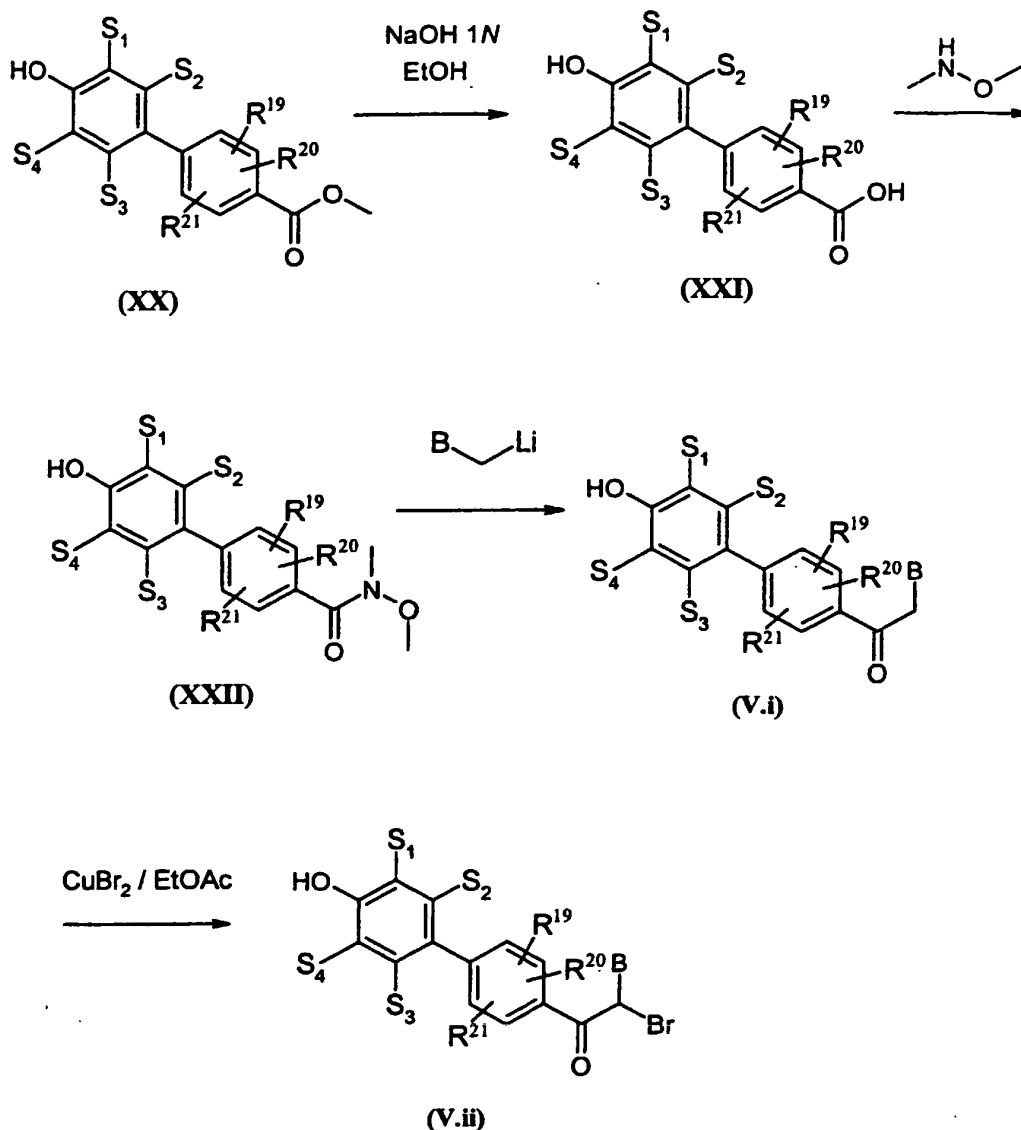
Esquema 3.6

La indolina o la tetrahydroquinoleína (T representa  $-\text{CH}_2-$  o  $-(\text{CH}_2)_2-$ ) se protege utilizando cloruro de cloroacetilo para obtener el compuesto de fórmula general (XVII) que se somete a una reacción de Friedel-Crafts (cloruro de cloroacetilo sustituido de fórmula general (XVIII), en la que B tiene el significado indicado anteriormente, en un disolvente como disulfuro de carbono y en presencia de cloruro de aluminio) para obtener el compuesto de fórmula general (XIX). A continuación, el compuesto de fórmula general (XIX) se hidroliza en presencia de ácido, por ejemplo, una mezcla de ácido acético/HCl, para obtener los compuestos de fórmula general (V.ii), en forma de una mezcla de isómeros meta y para. Estos isómeros se pueden separar mediante cristalización fraccionada en un disolvente tal como ácido acético glacial.

El experto en la técnica sabrá adaptar las síntesis descritas anteriormente, en el caso en que A represente un radical indolinilo o tetrahydroquinolilo, en el que  $\text{R}^{33}$  no representa H. Por ejemplo, cuando  $\text{R}^{33}$  representa un radical alquilo o aralquilo, las etapas de protección y de desprotección serán inútiles.

Cuando A representa un radical de tipo 4-(4-hidroxifenil)-fenilo, los compuestos de fórmula general (V.i) son accesibles a partir de métodos de la bibliografía, como por ejemplo, J. Org. Chem., (1994), 59(16), 4482-4489.

Alternativamente, los compuestos de fórmula general (V.i) y (V.ii), en los que A representa un radical de tipo 4-(4-hidroxifenil)-fenilo, son accesibles, por ejemplo a través del método ilustrado en el esquema 3.7 a continuación.

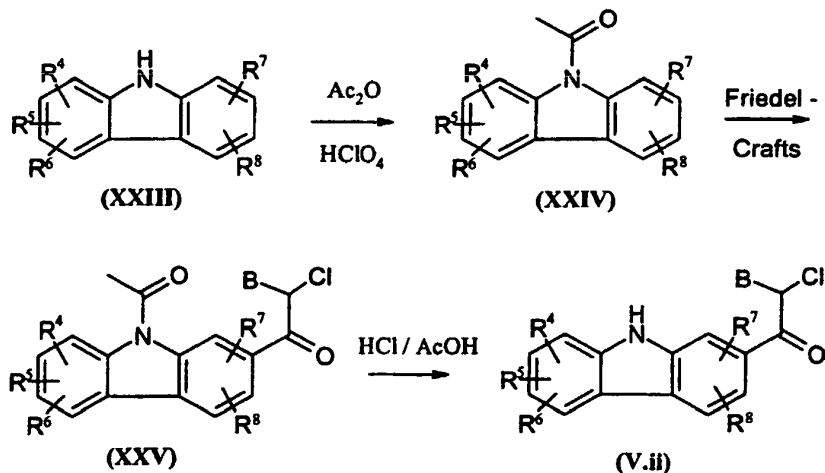


Esquema 3.7

Los compuestos de fórmula general (V.i) o (V.ii), en los que S<sub>1</sub>, S<sub>2</sub>, S<sub>3</sub> y S<sub>4</sub> se escogen independientemente entre un átomo de hidrógeno y OH, ciano, nitro, alquilo, alcoxi o -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, tal y como se ha definido en la fórmula general (I), se preparan, esquema 3.7, a partir de ésteres de fórmula general (XX) (véase, particularmente Chem. Lett. (1998), 9, 931-932 y Synthesis (1993), 8, 788-790). No obstante, las funciones fenol o anilina que resultan de la naturaleza de los sustituyentes R<sup>19</sup>, R<sup>20</sup>, R<sup>21</sup>, S<sub>1</sub>, S<sub>2</sub>, S<sub>3</sub> y S<sub>4</sub>, pueden conducir al experto en la técnica, a añadir a las etapas representadas en el esquema 3.7, unas etapas de protección (y, posteriormente en la síntesis de los compuestos de fórmula general (I), de desprotección) de estas funciones para que no interfieran con el resto de la síntesis química. Los ésteres de fórmula general (XX) se hidrolizan para obtener los ácidos de fórmula general (XXI). Estos últimos se someten a continuación a un acoplamiento con N,O-dimetilhidroxilamina (Syn. Commun. (1995), 25(8), 1255; Tetrahedron Lett. (1999), 40(3), 411-414) en un disolvente tal como dimetilformamida o diclorometano, en presencia de una base tal como trietilamina con dicianhexilcarbodiimida o clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida e hidroxibenzotriazol, para obtener los productos intermedios de fórmula general (XXII). Los compuestos de fórmula general (V.i) se preparan a partir de compuestos de fórmula general (XXII) a través de una reacción de sustitución con MeLi (J. Med. Chem. (1992), 35(13), 2392). Las bromoacetofenonas de fórmula general (V.ii) son ahora accesibles a partir de la acetofenona de fórmula general (V.i), bajo las condiciones descritas anteriormente.

Cuando A representa un radical carbazolilo, los compuestos de fórmula general (V.i) son accesibles a partir de métodos de la bibliografía, tales como por ejemplo, J. Org. Chem., (1951), 16, 1198 o Tetrahedron (1980), 36, 3017.

Alternativamente, los compuestos de fórmula general (V.ii) en los que A representa un radical carbazolilo en el que R<sup>9</sup> representa H, se pueden sintetizar según un protocolo ligeramente modificado, en comparación con el descrito para A = carbazolilo, en Tetrahedron (1980), 36, 3017. Este método se resume en el esquema 3.8 a continuación:



5

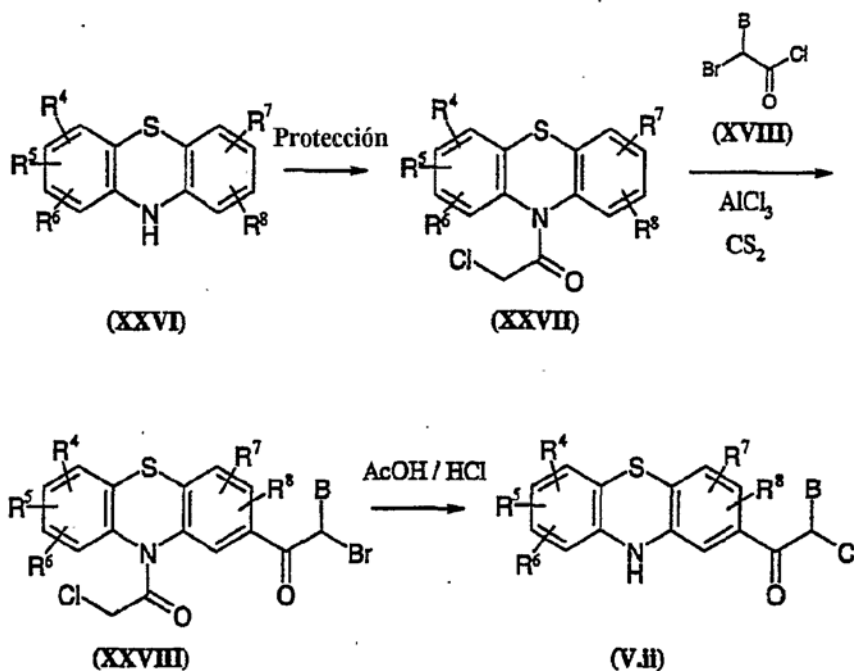
Esquema 3.8

El carbazol de fórmula general (XXIII) se protege utilizando anhídrido acético, para dar el compuesto de fórmula general (XXIV), el cual se somete a una reacción de Friedel-Crafts (cloruro de cloroacetilo sustituido de fórmula general (XXVIII) tal y como se ha definido previamente en un disolvente como disulfuro de carbono y en presencia de cloruro de aluminio) para obtener el compuesto de fórmula general (XXV). A continuación, el grupo acilo que protege la función amina, se hidroliza en presencia de ácido, por ejemplo, una mezcla de AcOH/HCl, para obtener el compuesto de fórmula general (V.ii). Cuando A representa un radical carbazolilo en el que R<sup>9</sup> representa alquilo o un grupo -COR<sup>15</sup> (caso no representado en el esquema 3.8), la etapa de acilación inicial es inútil y las dos últimas etapas del esquema 3.8 permiten obtener los compuestos de fórmula general (V.ii). Obviamente, las funciones fenol o anilina que resultan de la naturaleza de los sustituyentes R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, pueden conducir a que el experto en la técnica añada a las etapas representadas en el esquema 3.8, unas etapas de protección (y, posteriormente en la síntesis de los compuestos de fórmula general (I), de desprotección) de estas funciones, con el fin de que no interfieran con el resto de la síntesis química.

Cuando A representa un radical fenotiazinilo, los productos intermedios de fórmula general (V.i) y (V.ii) son accesibles a partir de métodos de la bibliografía: J. Heterocyclic. Chem. (1978), 15, 175-176 y Arzneimittel Forschung (1962), 12, 48.

Alternativamente, los productos intermedios de fórmula general (V.ii) en los que A representa un radical fenotiazinilo, se pueden preparar según un protocolo ligeramente modificado, en comparación con el descrito para el radical fenotiazinilo en Arzneimittel Forschung (1962), 12, 48, el cual se resume en el esquema 3.9 a continuación (véanse también los ejemplos). La fenotiazina de fórmula general (XXVI) se protege utilizando el cloruro de cloroacetilo para obtener el compuesto de fórmula general (XXVII), el cual se somete a continuación a una reacción de Friedel-Crafts (compuesto de fórmula general (XXVIII) en un disolvente tal como disulfuro de carbono, en presencia de cloruro de aluminio) para obtener el compuesto de fórmula general (XXVIII). Después de la última etapa del procedimiento, la hidrólisis con HCl/ácido acético se acompaña de un intercambio de halógeno y permite obtener clorocetona de fórmula general (V.ii). Obviamente, las funciones fenol o anilina que resultan de la naturaleza de los sustituyentes R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> pueden conducir a que el experto en la técnica añada a las etapas representadas en el esquema 3.9, unas etapas de protección (y, posteriormente en la síntesis de los compuestos de fórmula general (I), de desprotección) de estas funciones con el fin de que no interfieran con el resto de la síntesis química.

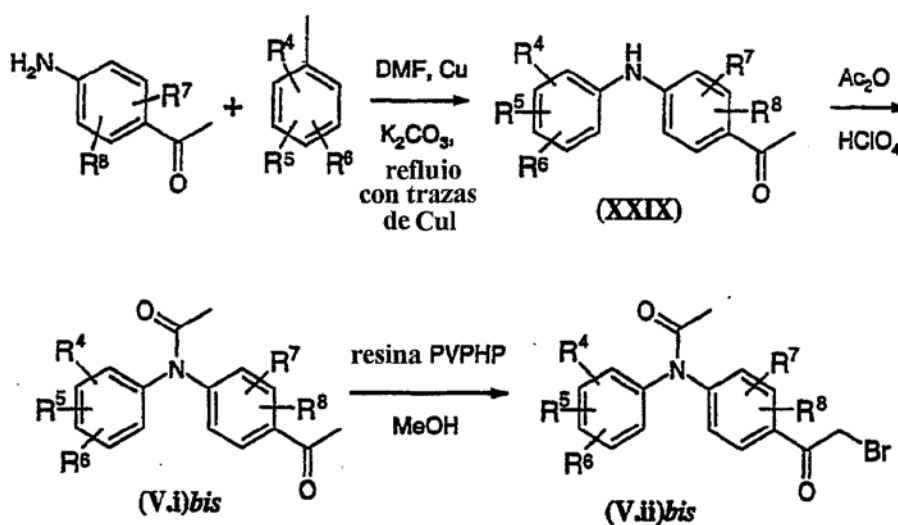
30



Esquema 3.9

♦ cuando A representa un radical fenilaminofenilo, los compuestos de fórmula general (V.i) son accesibles a partir de métodos de la bibliografía como por ejemplo, Chem. Commun., (1998), 15, (6) 1509-1510 o Chem Ber., (1986), 119, 3165-3197, o de métodos similares que habrá adaptado el experto en la técnica.

Por ejemplo, los productos intermedios de fórmula general (V.i)bis y (V.ii)bis, en los que A representa un radical fenilaminofenilo (que se corresponden a los compuestos de fórmula general (V.i) y (V.ii) correspondientes, en donde la función anilina se ha acetilado), se pueden preparar según un protocolo ligeramente modificado, en comparación con el descrito para el radical fenilaminofenilo en Chem Ber. (1986), 119, 3165-3197. Este protocolo se resume en el esquema 3.10 a continuación.



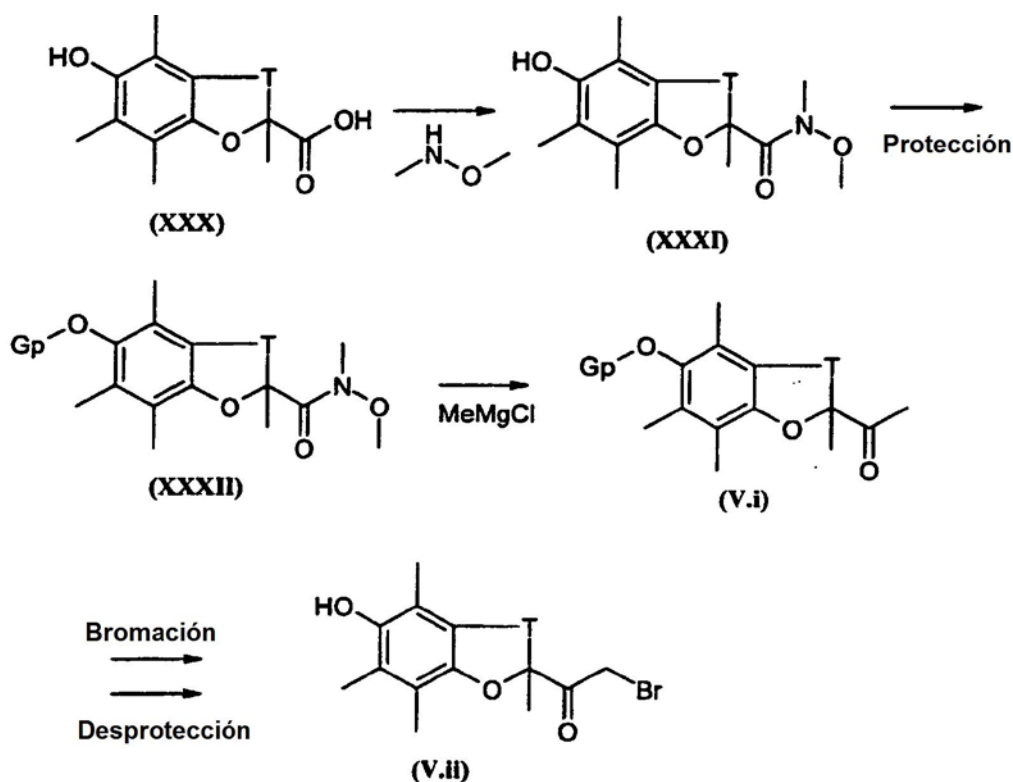
Esquema 3.10

En el caso (representado en el esquema 3.10) en el que el radical  $\text{R}^9$  del compuesto de fórmula general (I), que se va a sintetizar, es un átomo de hidrógeno o un grupo acetilo, la difenilamina de fórmula general (XXIX) formada después de la reacción de acoplamiento en presencia de  $\text{CuI}$ , se protege mediante acetilación utilizando, por ejemplo, anhídrido acético para obtener el compuesto de fórmula general (V.i)bis. En el caso (no represen-



tado en el esquema 3.10) en el que el radical  $R^9$  del compuesto de fórmula general (I) que se va a sintetizar, no sea un átomo de hidrógeno o un radical acetilo, la etapa de acetilación se sustituye por una etapa de sustitución sobre la anilina, según los métodos clásicos conocidos por el experto en la técnica, para obtener el compuesto de fórmula general (V.i) correspondiente. El compuesto de fórmula general (V.i)bis (o (V.i), en el caso no representado en el esquema 3.10) se somete a continuación a una reacción de bromación, con ayuda de una resina de bromación, la resina PVPHP (*Poly(Vinylpyridinium Hydrobromide Perbromide)* o poli(perbromuro de hidrobromuro de vinilpiridinio)), descrita en J. Macromol. Sci. Chem. (1977), A11, (3), 507-514, para obtener un compuesto de fórmula general (V.ii)bis (o (V.ii), en el caso no representado en el esquema 3.10). Obviamente, las funciones fenol o anilina que resultan de la naturaleza de los sustituyentes  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  y  $R^8$ , pueden conducir a que el experto en la técnica añada a las etapas representadas en el esquema 3.10, unas etapas de protección (y, posteriormente en la síntesis de los compuestos de fórmula general (I), de desprotección) de estas funciones con el fin de que no interfieran con el resto de la síntesis química. La desprotección de la función anilina acetilada se efectuará en principio durante la última etapa de la síntesis de los compuestos de fórmula general (I).

♦ cuando A representa un radical benzopirano o benzofurano, tal como el definido en la fórmula general (I), representando  $R^{32}$  un átomo de hidrógeno, los productos intermedios de fórmula general (V.i) y (V.ii) son accesibles mediante los métodos ilustrados en el esquema 3.11 a continuación.

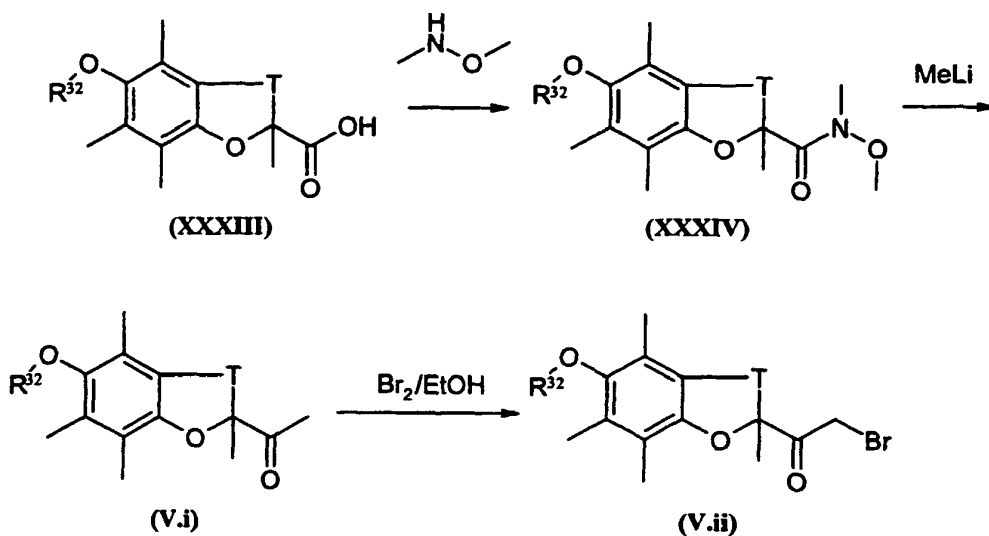


Esquema 3.11

Los compuestos de la fórmulas generales (V.i) y (V.ii), esquema 3.11, en donde T es tal y como se ha definido anteriormente y Gp = grupo protector, se preparan a partir de ácidos de fórmula general (XXX). Los ácidos de fórmula general (XXX) se someten a un acoplamiento con N,O-dimetilhidroxilamina (Syn. Commun. (1995), 25, (8), 1255; Tetrahedron Lett. (1999), 40(3), 411-414) en un disolvente tal como dimetilformamida o diclorometano, en presencia de una base tal como la trietilamina con diciclohexilcarbodiimida o clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida e hidroxibenzotriazol, para obtener los productos intermedios de fórmula general (XXXI). La protección de la función fenol en forma de derivado bencilado o *tert*-butildimetilsililado, o con otros grupos protectores (Gp) conocidos por el experto en la técnica, se efectúa entonces para obtener los compuestos de fórmula general (XXXII). Los compuestos de fórmula general (V.i) se preparan a partir de los compuestos de fórmula general (XXXII) mediante una reacción de sustitución con un reactivo de Grignard, MeMgCl (J. Het. Chem. (1990), 27, 1709-1712) o con MeLi (J. Med Chem. (1992), 35, 13). Las bromoacetofenonas de fórmula general (V.ii) son ahora accesibles a partir de la acetofenona de fórmula general (V.i), bajo las condiciones descritas anteriormente.

Alternativamente, el compuesto de fórmula general (V.ii) en donde  $R^{32}$  representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, se puede preparar según un procedimiento en 3 etapas solamente (véase, el esquema 3.12 - véanse también los ejemplos). En este procedimiento, la bromación en la última etapa del compuesto de fórmu-

la general (V.i) para obtener el compuesto de fórmula general (V.ii), se efectuará preferentemente según J. Am. Chem. Soc. (1999),121, 24.

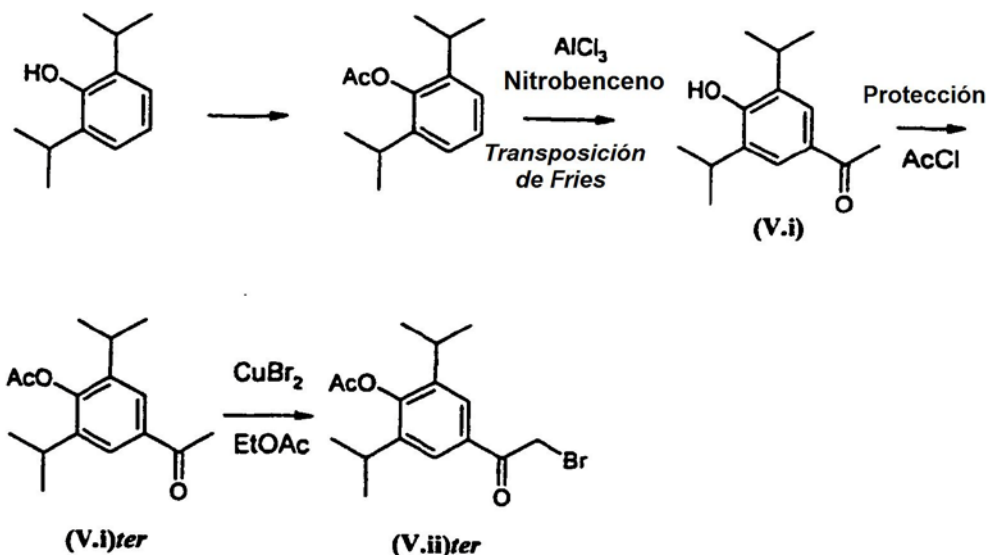


Esquema 3.12

5 Cuando A representa un radical fenol sustituido, puede ser necesario utilizar productos intermedios de fórmula general (V.ii), tal como la definida anteriormente, en donde la función fenol se ha acetilado (denominados a continuación compuestos de fórmula general (V.ii)ter). En particular:

♦ cuando A representa un radical 4-hidroxi-3,5-diisopropilfenilo, los derivados α-bromocetónicos homólogos del compuesto de fórmula (V.ii), en donde la función fenol está protegida por un radical acetilo, se pueden preparar tal y como se resume en el esquema 3.13 a continuación.

10

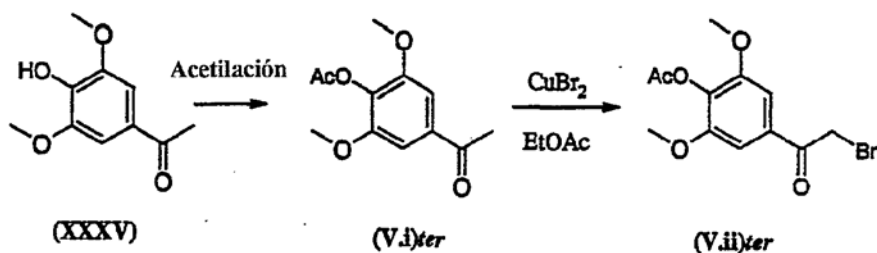


Esquema 3.13

15 El 2,6-diisopropilfenol se acetila según los métodos conocidos por el experto en la técnica, por ejemplo, haciéndole reaccionar con ácido acético, en presencia de anhídrido de ácido trifluoroacético, o con cloruro de acetilo, en presencia de una base tal como por ejemplo K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. El homólogo acetilado de 2,6-diisopropilfenol se somete después a una transposición de Fries en presencia de cloruro de aluminio, en un disolvente tal como nitrobenzeno, para obtener el compuesto de fórmula (V.i). A continuación, el compuesto de fórmula (V.i) se acetila para obtener el compuesto de fórmula (V.i)ter. Después se realiza una bromación con CuBr<sub>2</sub>, tal y como se ha descrito previamente para obtener el compuesto de fórmula (V.ii)ter. La etapa de desprotección para liberar la función

fenol intervendrá posteriormente en la síntesis de los compuestos de fórmula general (I) (en el momento que el experto en la técnica juzgue como más adecuado).

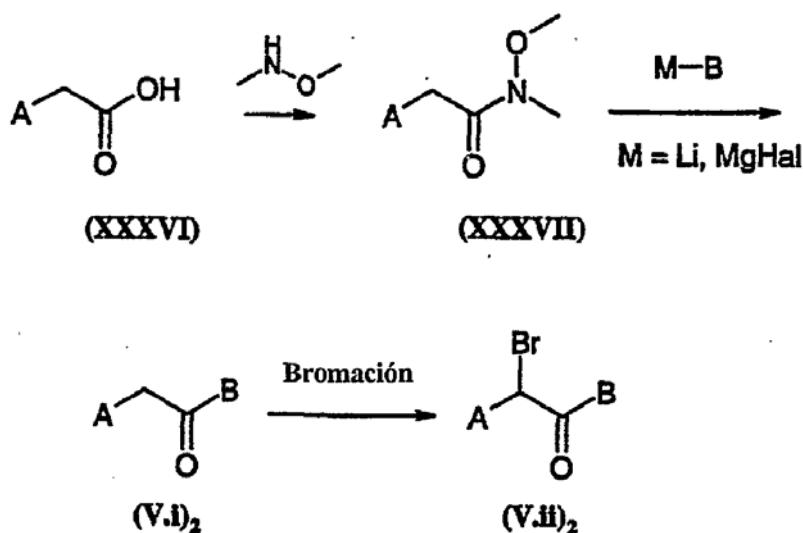
5 Cuando A representa un radical de tipo dimetoxifenol, los compuestos de fórmula general (V.ii)ter se pueden preparar de forma análoga a la síntesis descrita por el compuesto de fórmula (V.ii)ter, derivado de 2,6-diisopropilfenol, eventualmente con algunas modificaciones menores que podrán realizar los expertos en la técnica. Por ejemplo, cuando A representa el radical 3,5-dimetoxi-4-hidroxifenilo, el derivado  $\alpha$ -bromocetónico de fórmula (V.ii)ter correspondiente, se puede preparar, por ejemplo, tal y como se indica en el esquema 3.13 a partir del compuesto comercial de fórmula (XXXV):



10

Esquema 3.14

Los compuestos de fórmula general (V.ii)<sub>2</sub>, en la que A y B son tal y como se han definido anteriormente, se pueden preparar según el método resumido en el esquema 3.15 a continuación.



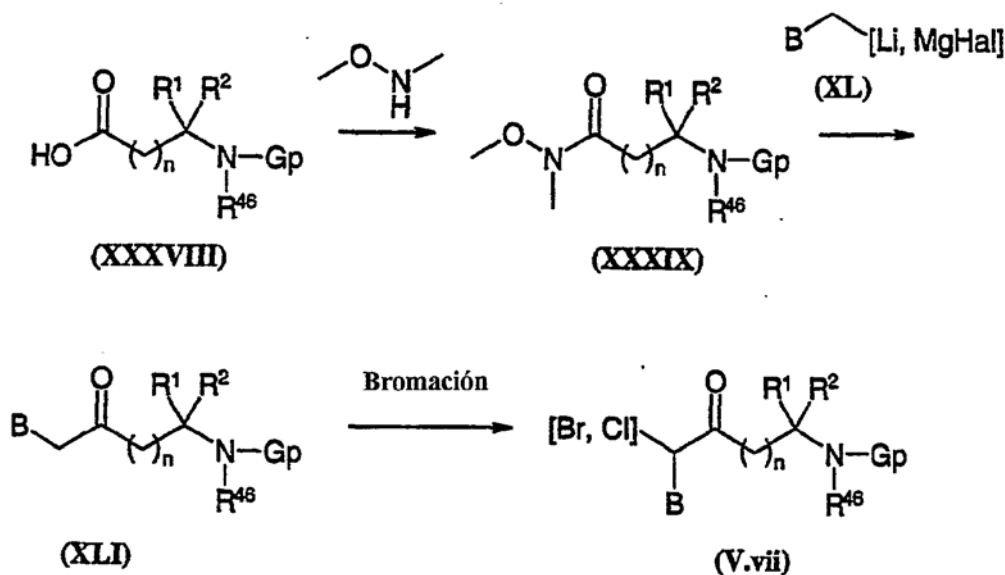
Esquema 3.15

15 Los ácidos de fórmula general (XXXVI) se someten a un acoplamiento con N,O-dimetilhidroxilamina (Syn. Commun. (1995), 25, (8), 1255; Tetrahedron Lett. (1999), 40(3), 411-414) en un disolvente, tal como dimetilformamida o diclorometano, en presencia de una base tal como trietilamina con dicitlohexilcarbodiimida o clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida e hidroxibenzotriazol, para obtener los productos intermedios de fórmula general (XXXVII). Los compuestos de fórmula general (V.i)<sub>2</sub> se preparan a partir de compuestos de fórmula general (XXXVII) mediante una reacción de sustitución con los derivados de litio o de magnesio de fórmula general B-M, en la que M representa Li o MgHal (Hal = I, Br o Cl) en disolventes tales como éter o tetrahidrofurano anhidro. Las  $\alpha$ -bromo- o  $\alpha$ -clorocetonas de fórmula general

20

(V.ii)<sub>2</sub> son ahora accesibles a partir de las cetonas de fórmula general (V.i)<sub>2</sub>, bajo las condiciones descritas previamente.

25 Además, los derivados  $\alpha$ -halocetónicos de fórmula general (V.vii) no comerciales, son accesibles a partir de métodos de la bibliografía. En particular, se pueden obtener según un procedimiento resumido en el esquema 3.16.

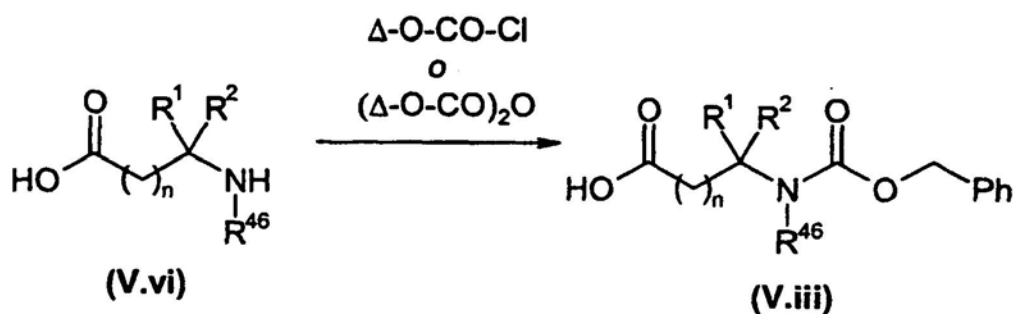


Los aminoácidos protegidos de fórmula general (XXXVIII) se obtienen mediante la protección de los aminoácidos correspondientes con un grupo de tipo carbamato, según los métodos conocidos por el experto en la técnica. Los ácidos de fórmula general (XXXVIII) se someten a continuación a un acoplamiento con N,O-dimetilhidroxilamina (Syn. Commun. (1995), 25, (8), 1255; Tetrahedron Lett. (1999), 40(3), 411-414) en un disolvente tal como la dimetilformamida o el diclorometano, en presencia de una base tal como la trietilamina, con dicitlohexilcarbodiimida o clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida e hidroxibenzotriazol, para obtener los productos intermedios de fórmula general (XXXIX). Los compuestos de fórmula general (XLI) se preparan a partir de los compuestos de fórmula general (XXXIX) mediante una reacción de sustitución con los derivados de litio o de magnesio de fórmula general (XL) (en la que Hal = I, Br o Cl), en disolventes tales como éter o tetrahydrofurano anhidro. Las bromo o cloroacetofenonas de fórmula general (V.vii) se mantienen accesibles a partir de la acetofenona de fórmula general (XLI) bajo las condiciones descritas anteriormente.

Alternativamente, el experto en la técnica también podrá utilizar o adaptar las síntesis descritas en Angew. Chem. Int. (1998), 37 (10), 411-414, Liebigs Ann. Chem. (1995), 1217 o Chem. Pharm. Bull. (1981), 29(11), 3249-3255.

#### Preparación de derivados ácidos de fórmula general (V.iii)

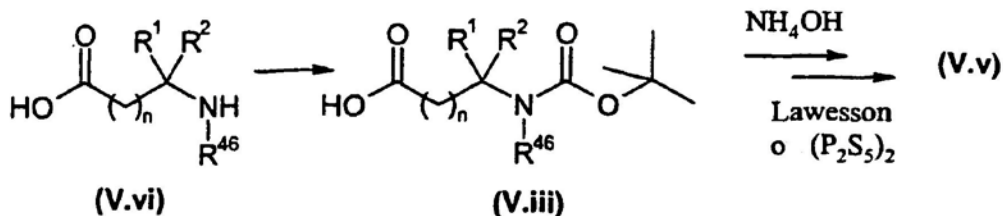
Los derivados ácidos de fórmula general (V.iii) se pueden obtener, esquema 3.17, directamente mediante la reacción del aminoácido comercial de fórmula general (V.vi) con compuestos de tipo (ar)alquilclorocarbonatos o di(ar)alquilcarbonatos ( $\Delta$  representa un radical alquilo o bencilo) bajo las condiciones clásicas, conocidas por el experto en la técnica.



#### Preparación de compuestos de fórmula general (V.v)

Las tiocarboxamidas de fórmula general (V.v) se pueden obtener en tres etapas a partir de los compuestos de fórmula general (V.vi), tal y como se indica en el esquema 3.18 a continuación. La función amina del aminoácido de

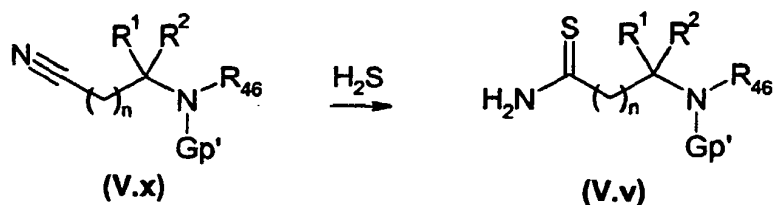
- 5 fórmula general (V.vi), se protege en primer lugar bajo condiciones clásicas con tBu-O-CO-Cl o (tBu-O-CO)<sub>2</sub>O (o con otros grupos protectores conocidos por el experto en la técnica), después el producto intermedio obtenido se convierte en su amida correspondiente según los métodos descritos en la bibliografía (véase, por ejemplo, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, (1998), 20, 3479-3484 o el documento de solicitud de patente PCT WO 99/09829). Finalmente, la carboxamida se convierte en tiocarboxamida de fórmula general (V.v), por ejemplo, mediante la reacción con el reactivo de Lawesson en un disolvente tal como dioxano o tetrahidrofurano, a una temperatura comprendida preferentemente entre la temperatura ambiente y la de reflujo de la mezcla, o incluso con ayuda de (P<sub>2</sub>S<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, en condiciones clásicas para el experto en la técnica.



10

Esquema 3.18

Alternativamente, las tiocarboxamidas de fórmula general (V.v) se pueden obtener igualmente, esquema 3.19, mediante la adición de H<sub>2</sub>S sobre los derivados ciano de fórmula general (V.x) correspondientes, bajo condiciones clásicas conocidas por el experto en la técnica.



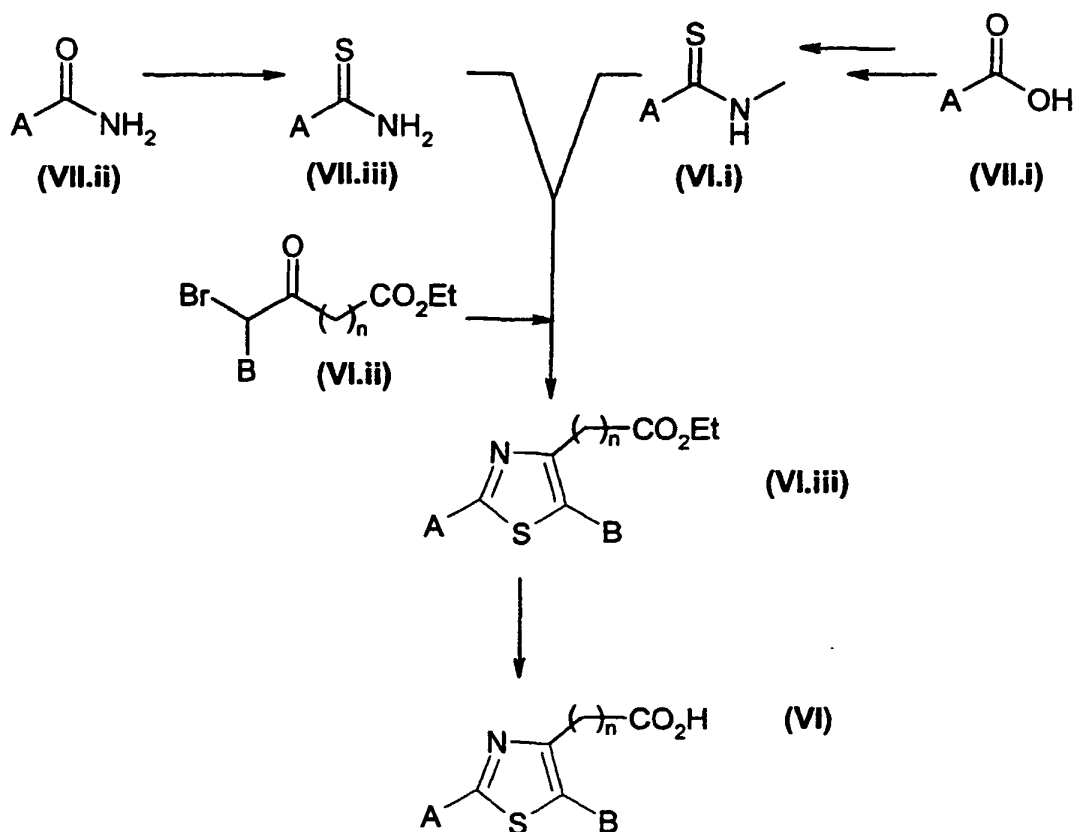
15

Esquema 3.19

#### Preparación de ácidos de fórmula general (VI)

#### Preparación de ácidos derivados de tiazoles de fórmula general (VI)

Los ácidos de fórmula general (VI) derivados de tiazoles se pueden preparar según procedimientos representados en el esquema 4.1 a continuación.

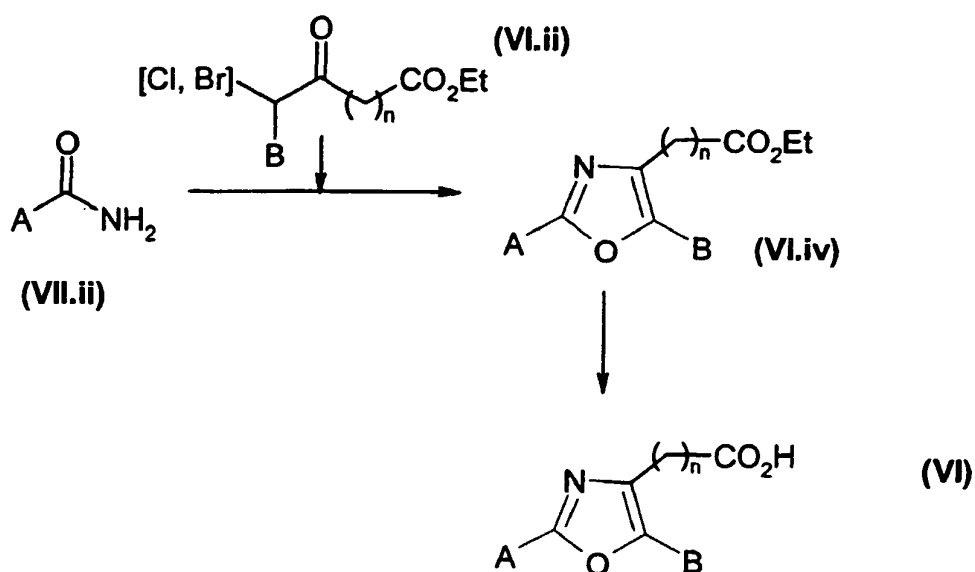


Esquema 4.1

Las carboxamidas de fórmula general (VII.ii) se tratan bajo condiciones clásicas, para obtener la tiocarboxamida de fórmula general (VII.iii), por ejemplo, con el reactivo de Lawesson o incluso con ayuda de  $(P_2S_5)_2$ , bajo condiciones clásicas conocidas por el experto en la técnica. Alternativamente, el ácido de fórmula general (VII.i) se activa mediante la acción de 1,1'-carbonildiimidazol, y después se trata con metilamina en un disolvente polar aprótico, tal como por ejemplo el tetrahidrofurano. La carboxamida intermediaria obtenida se convierte en tiocarboxamida de fórmula general (VI.i) bajo condiciones clásicas, por ejemplo, con ayuda del reactivo de Lawesson, o incluso con ayuda de  $(P_2S_5)_2$ , bajo condiciones clásicas para el experto en la técnica. La tiocarboxamida de fórmula general (VII.iii) o (VI.i) se pone a reaccionar a continuación con el compuesto de fórmula general (VI.ii), por ejemplo, calentando a reflujo en un disolvente tal como benceno, dioxano o dimetilformamida. El éster de fórmula general (VI.iii) obtenido, se puede saponificar a continuación mediante la acción de una base, tal como por ejemplo, la potasa, en medio alcohólico o LiOH en tetrahidrofurano, para obtener el ácido de fórmula general (VI).

#### Preparación de ácidos derivados de oxazoles de fórmula general (VI)

Los ácidos de fórmula general (VI) derivados de oxazoles se pueden preparar según un procedimiento representado en el esquema 4.2 a continuación.

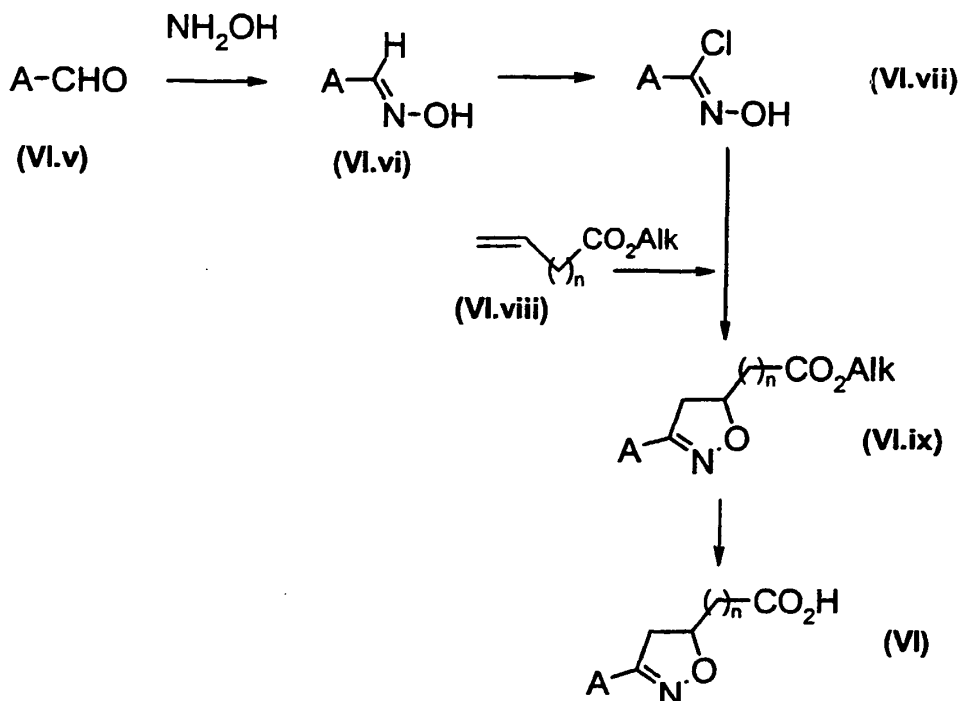


Esquema 4.2

5 Las carboxamidas de fórmula general (VII.ii) se dejan reaccionar con el compuesto de fórmula general (VI.ii) calentando, por ejemplo a reflujo, en ausencia o en presencia de un disolvente, tal como la dimetilformamida. El éster de fórmula general (VI.iv) obtenido, se puede saponificar a continuación mediante la acción de una base, tal como por ejemplo, la potasa, en medio alcohólico o LiOH en tetrahidrofurano, para obtener el ácido de fórmula general (VI).

**Preparación de ácidos derivados de isoxazolinonas de fórmula general (VI).**

Los ácidos derivados de isoxazolinonas de fórmula general (VI), útiles para la preparación de compuestos de fórmula general (I)<sub>4</sub>, se pueden preparar según un procedimiento representado en el esquema 4.3 siguiente.



Esquema 4.3

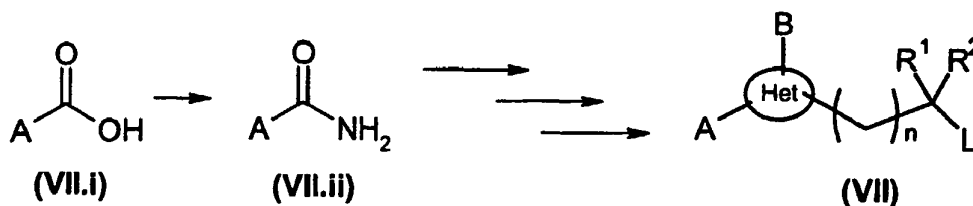
- Los ácidos de fórmula general (VI) derivados de isoxazolininas se pueden preparar del modo siguiente: los aldehídos comerciales de fórmula general (VI.v) se dejan reaccionar con clorhidrato de hidroxilamina. La oxima de fórmula general (VI.vi) obtenida de este modo, se activa en forma de cloruro de oxima, de fórmula general (VI.vii), mediante la reacción con N-clorosuccinimida en DMF, antes de reaccionar con los ésteres de fórmula general (VI.viii) (en la que Alk representa un radical alquilo) para obtener los derivados de isoxazolininas según un protocolo experimental descrito en la bibliografía (Tetrahedron Lett., 1996, 37 (26), 4455; J. Med. Chem., 1997, 40, 50-60 y 2064-2084). La saponificación de las isoxazolininas de fórmula general (VI.ix) se efectúa a continuación de forma clásica (por ejemplo mediante la acción de KOH en un disolvente alcohólico o LiOH en un disolvente tal como el tetrahidrofurano) para obtener el derivado ácido de fórmula general (VI).
- Los ésteres insaturados no comerciales de fórmula general (VI.x) se pueden preparar según los métodos descritos en la bibliografía (J. Med. Chem., 1987, 30, 193; J. Org. Chem., 1980, 45, 5017).

### Preparación de tiazoles y oxazoles de fórmula general (VII)

#### Esquema general

- Los ácidos de fórmula general (VII.i), esquema 5.1, se convierten en las carboxamidas correspondientes de fórmula general (VII.ii) según los métodos descritos en la bibliografía (véase, por ejemplo, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, (1998), 20, 3479-3484 o el documento de solicitud de patente PCT WO 99/09829). Los compuestos de fórmula general (VII) se pueden obtener a continuación de forma clásica según los procedimientos representados en los esquemas 5.2 y 5.3 (tiazoles) y el esquema 5.4 (oxazoles) siguientes.

- Esta ruta de síntesis es útil para preparar a continuación los compuestos que responden a las sub-fórmulas generales (I)<sub>1</sub> y (I)<sub>3</sub>.

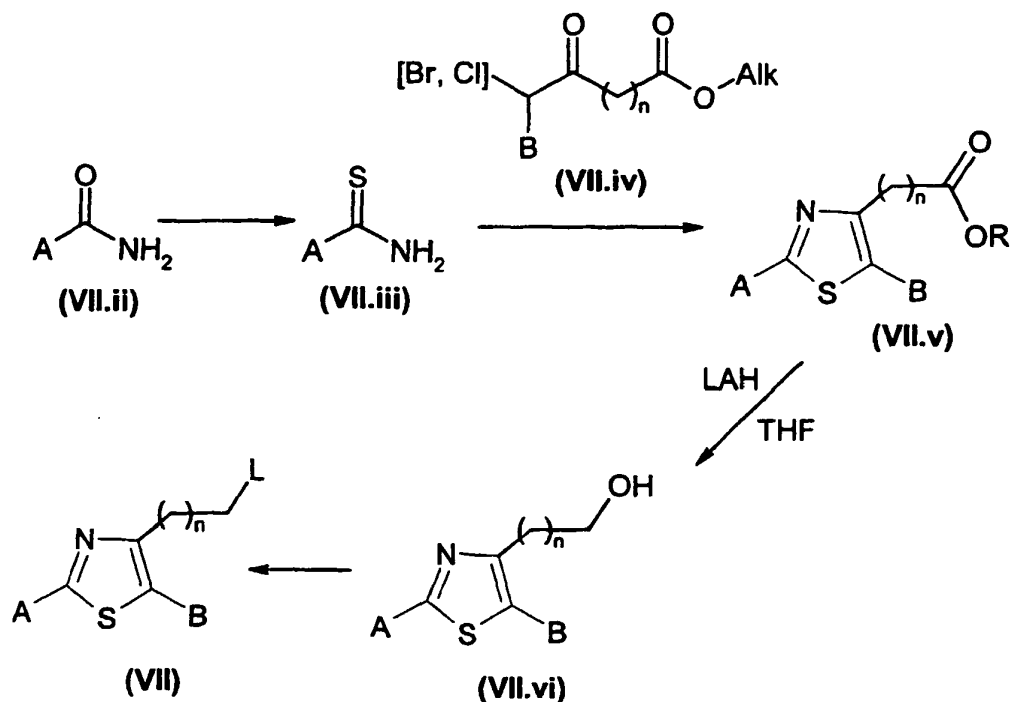


Esquema 5.1

#### Obtención de tiazoles de fórmula general (VII)

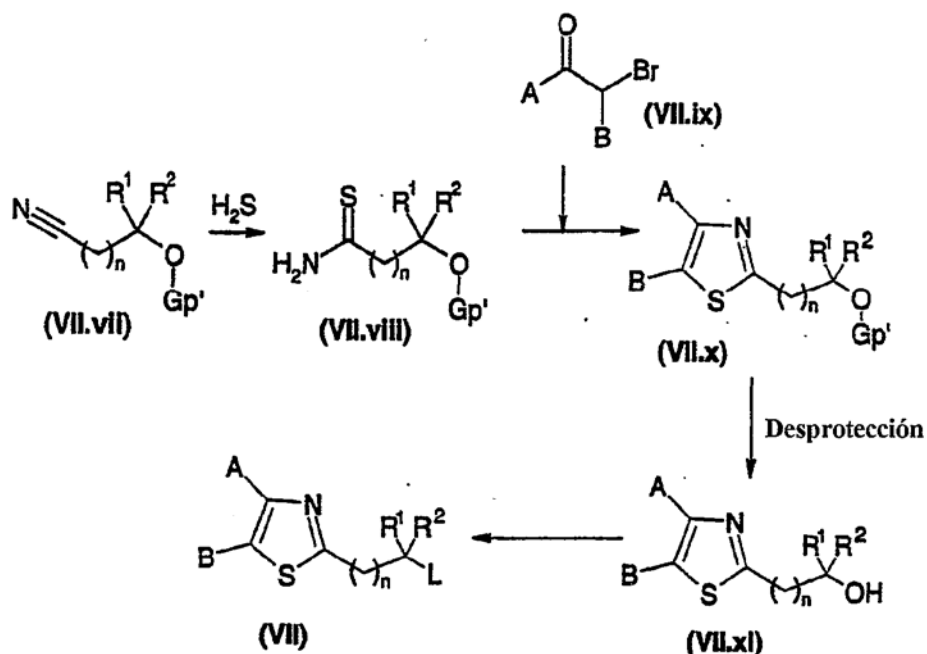
- Cuando R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan los dos H, los tiazoles de fórmula general (VII) destinados a la preparación de compuestos de fórmula general (I)<sub>3</sub>, se pueden preparar según el método resumido en el esquema 5.2. La carboxamida de fórmula general (VII.ii) se convierte en la tiocarboxamida correspondiente de fórmula general (VII.iii) en presencia de reactivo de Lawesson en un disolvente tal como dioxano o benceno, a una temperatura comprendida preferentemente entre la temperatura ambiente y la de reflujo de la mezcla. La tiocarboxamida de fórmula general (VII.iii) se trata a continuación con el α-halocetoéster de fórmula general (VII.iv) en donde Alk representa un radical alquilo (por ejemplo metilo, etilo o *tert*-butilo), para obtener el éster de fórmula general (VII.v), el cual se reduce en el alcohol correspondiente de fórmula general (VII.vi), por ejemplo, mediante la acción de hidruro de litio aluminio o hidruro de diisobutilaluminio en un disolvente tal como el tetrahidrofurano. Este último se puede convertir entonces en un derivado halogenado de fórmula general (VII), según los métodos conocidos por el experto en la técnica, por ejemplo, en el caso de un derivado bromado (L = Br), mediante la reacción con CBr<sub>4</sub> en presencia de trifenilfosfina en diclorometano a temperatura ambiente.





Esquema 5.2

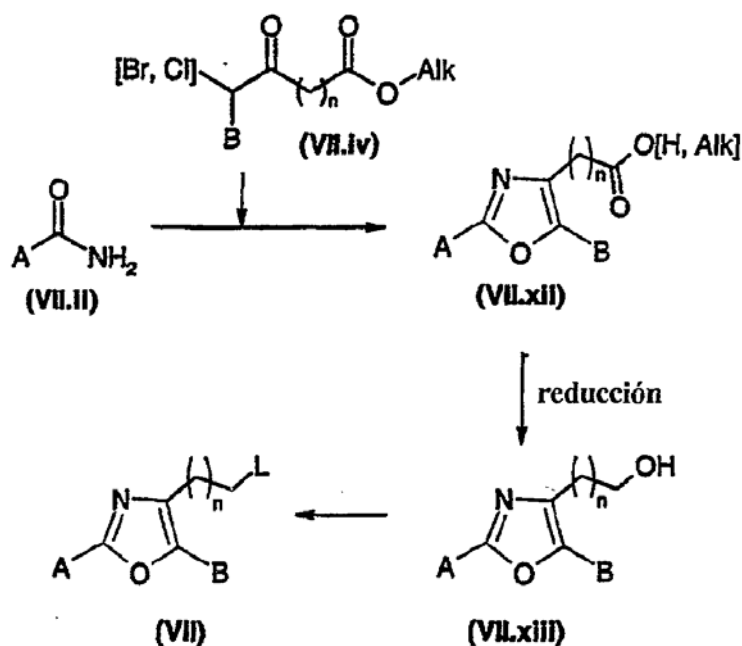
Los tiazoles de fórmula general (VII) destinados a la preparación de compuestos de fórmula general (I)<sub>1</sub>, se pueden preparar según el método resumido en el esquema 5.3. El derivado ciano de fórmula general (VII.vii), en la que Gp' es un grupo protector de una función alcohol (por ejemplo, un grupo bencilo o -CO-p en el que p representa alquilo, por ejemplo, metilo o *terc*-butilo) se convierte en la tiocarboxamida correspondiente de fórmula general (VII.viii), por la acción de H<sub>2</sub>S en un disolvente tal como etanol, en presencia de trietanolamina a una temperatura comprendida preferentemente entre la temperatura ambiente y la de reflujo de la mezcla. La tiocarboxamida de fórmula general (VII.viii) se trata a continuación con la α-halocetona de fórmula general (VII.ix) para obtener el compuesto de fórmula general (VII.x), el cual se desprotege para obtener el alcohol correspondiente de fórmula general (VII.xi), según los métodos conocidos por el experto en la técnica (por ejemplo, cuando Gp' es un grupo protector de tipo acetato, éste se retira *in situ* mediante la acción de una solución de carbonato de sodio acuosa). Este último se puede convertir entonces en un derivado halogenado de fórmula general (VII), según los métodos conocidos por el experto en la técnica, por ejemplo, en el caso de un derivado bromado (L = Br), mediante la reacción con CBr<sub>4</sub> en presencia de trifenilfosfina en diclorometano a temperatura ambiente.



Esquema 5.3

#### Obtención de oxazoles de fórmula general (VII)

Cuando  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  representan los dos H, los oxazoles de fórmula general (VII) destinados a la preparación de compuestos de fórmula general (I)<sub>3</sub>, se pueden preparar según el método resumido en el esquema 5.4. La carboxamida de fórmula general (VII.ii) se trata con el  $\alpha$ -halocetoéster de fórmula general (VII.iv) en donde Alk representa un radical alquilo (por ejemplo, metilo, etilo o *terc*-butilo), para obtener el éster/ácido de fórmula general (VII.xii). Este último se reduce en el alcohol correspondiente de fórmula general (VII.xiii), por ejemplo, mediante la acción de hidruro de litio y de aluminio o hidruro de diisobutilaluminio, en un disolvente tal como el tetrahidrofurano, cuando se parte de éster o por la acción de diborano en tetrahidrofurano, cuando se parte de ácido. Este último se puede convertir entonces en un derivado halogenado de fórmula general (VII), según los métodos conocidos por el experto en la técnica, por ejemplo, en el caso de un derivado bromado ( $\text{L} = \text{Br}$ ), mediante la reacción con  $\text{CBr}_4$  en presencia de trifenilfosfina en diclorometano a temperatura ambiente.



Esquema 5.4

**Preparación de ácidos de fórmula general (VII.i)**

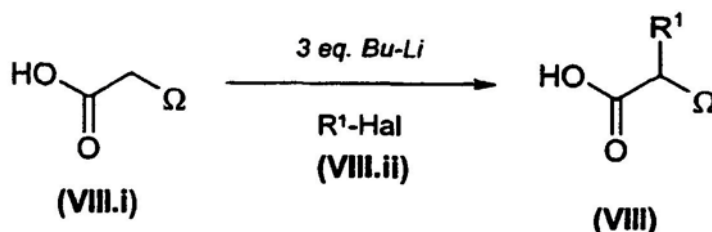
Los ácidos de fórmula general (VII.i) no comerciales son accesibles a partir de métodos de la bibliografía. En particular:

- 5 - cuando A representa un radical fenotiazinilo, los ácidos de fórmula general (VII.i) son accesibles a partir de métodos de la bibliografía, tales como por ejemplo, J. Med. Chem. (1992), 35, 716-724, J. Med. Chem. (1998), 41, 148-156; Synthesis (1988) 215-217; o J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 1 (1998), 351-354;
- cuando A representa un radical indolinilo, los ácidos de fórmula general (VII.i) son accesibles a partir de métodos de la bibliografía, tales como por ejemplo, J. Het. Chem. (1993), 30,1133-1136 o Tetrahedron (1967), 23, 3823;
- 10 - cuando A representa un radical fenilaminofenilo, los ácidos de fórmula general (VII.i) son accesibles a partir de métodos de la bibliografía, tales como por ejemplo, J. Amer. Chem Soc. (1940), 62, 3208; Zh. Obshch. Khim. (1953), 23, 121-122 o J. Org. Chem. (1974), 1239-1243;
- cuando A representa un radical carbazolilo, los ácidos de fórmula general (VII.i) son accesibles a partir de métodos de la bibliografía, tales como por ejemplo, J. Amer. Chem Soc., (1941), 63, 1553-1555; J. Chem. Soc. (1934), 1142-1144; J. Chem. Soc. (1945), 945-956; o Can. J. Chem. Soc. (1982), 945-956; y
- 15 - cuando A representa un radical de tipo 4-(4-hidroxifenil)-fenilo, se hará referencia, por ejemplo, a la siguiente publicación: Synthesis, (1993) 788-790.

**Preparación de compuestos de fórmula general (VIII)**

20 Cuando R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan los dos H, los aminoácidos protegidos de fórmula general (VIII) son comerciales o bien se han obtenido mediante la protección de aminoácidos comerciales con un grupo de tipo carbamato, según los métodos conocidos por el experto en la técnica.

25 Cuando al menos uno entre R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> no es H, y n = 0, los aminoácidos protegidos de fórmula general (VIII) se obtienen en una etapa, esquema 6.1, por alquilación, en un disolvente tal como el tetrahidrofurano y a baja temperatura, del compuesto comercial de fórmula general (VIII.i), con ayuda de 3 equivalentes de butil-litio y de aproximadamente un equivalente de derivado halogenado de fórmula general (VIII.ii) en la que R<sup>1</sup> representa un radical de tipo alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo o arilalquilo y Hal un átomo de halógeno. Según sea el caso, se puede efectuar de forma similar una segunda alquilación (no representada en el esquema 6.1), permitiendo de este modo obtener los compuestos de fórmula general (VIII) en los que ni R<sup>1</sup> ni R<sup>2</sup> representan H.



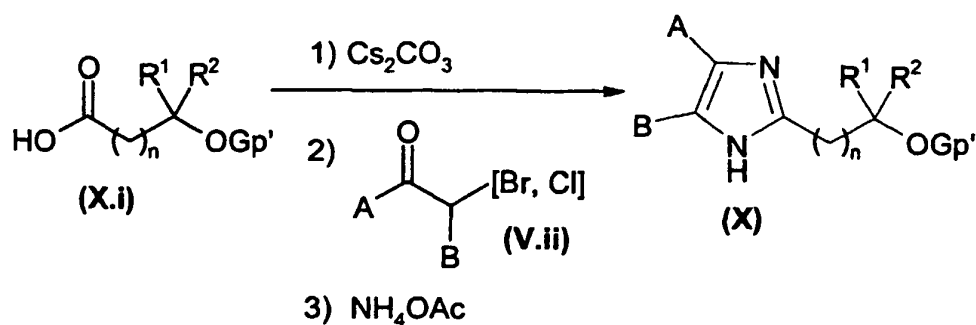
30 **Esquema 6.1**

**Preparación de imidazoles, tiazoles y oxazoles de fórmula general (IX)**

La preparación de los productos intermedios de fórmula general (IX) se ha descrito en el documento de solicitud de patente WO 98/58934 (véase, en particular, las páginas 10 a 50 y los ejemplos de ese documento) o se efectúa por analogía utilizando materias primas comerciales.

**Preparación de alcoholes protegidos de fórmula general (X)****Preparación de compuestos de fórmula general (X) derivados de imidazoles**

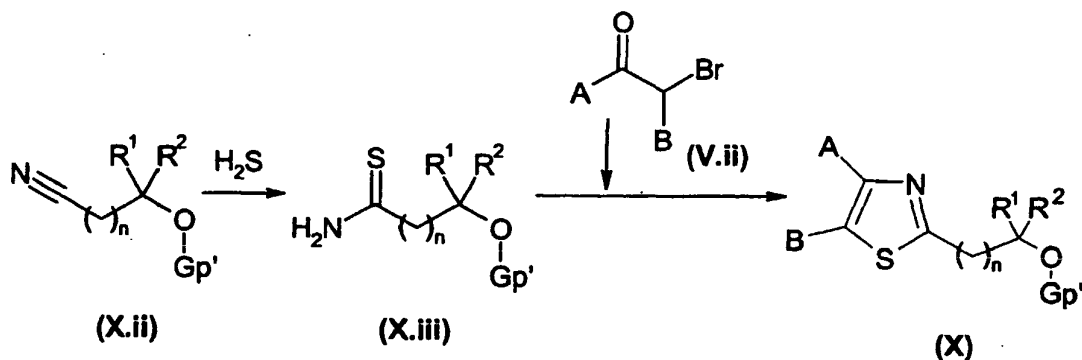
35 El ácido de fórmula general (X.i) se trata sucesivamente, esquema 8.1, con Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, el compuesto de fórmula general (V.ii) y con NH<sub>4</sub>OAc, para obtener el compuesto de fórmula general (X). Las condiciones de la reacción son análogas a las descritas más arriba para este tipo de síntesis.



Esquema 8.1

### Preparación de compuestos de fórmula general (X) derivados de tiazoles

- 5 El derivado ciano de fórmula general (X.ii) se trata, esquema 8.2, con  $\text{H}_2\text{S}$  para obtener la tiocarboxamida de fórmula general (X.iii), la cual, condensada con el compuesto de fórmula general (V.ii), permite obtener el compuesto de fórmula general (X). Las condiciones de la reacción son análogas a las descritas más arriba (esquema 5.3) para este tipo de síntesis.



Esquema 8.2

### 10 Preparación de ácidos de fórmula general (XXXVI)

Los ácidos de fórmula general (XXXVI) no comerciales son accesibles a partir de métodos de la bibliografía o de métodos similares que habrá adaptado el experto en la técnica. En particular:

- 15 ♦ cuando A representa un radical fenotiazinilo, los ácidos de fórmula general (XXXVI) son accesibles a partir de métodos de la bibliografía: J. Org. Chem., (1956), 21, 1006; Chem. Abstr., 89, 180029 y Arzneimittel Forschung (1969), 19, 1193.
- ♦ cuando A representa un radical difenilamina, los ácidos de fórmula general (XXXVI) son accesibles a partir de métodos de la bibliografía: Chem Ber., (1986), 119, 3165-3197; J. Heterocyclic. Chem. (1982), 15, 1557-1559; Chem. Abstr., (1968), 68, 68730x; o por adaptación de estos métodos por un experto en la técnica;
- 20 ♦ cuando A representa un radical de tipo 4-(4-hidroxifenil)-fenilo, los ácidos de fórmula general (XXXVI) son accesibles a partir de métodos de la bibliografía, tales como por ejemplo, Tetrahedron Lett. (1968), 4739 o J. Chem. Soc. (1961), 2898.
- ♦ cuando A representa un radical carbazolilo, los ácidos de fórmula general (XXXVI) son accesibles a partir de métodos de la bibliografía, tales como por ejemplo, J. Amer. Chem., (1946), 68, 2104 o J. Het. Chem (1975), 12, 547-549.
- 25 ♦ cuando A representa un radical de tipo benzopirano o benzofurano, los ácidos de fórmula general (XXXVI) son accesibles por métodos de la bibliografía, tales como por ejemplo, Syn. Commun. (1982), 12(8), 57-66; J. Med. Chem. (1995), 38(15), 2880-2886; o Helv. Chim. Acta. (1978), 61, 837-843.

♦ cuando A representa un radical indolinilo o tetrahydroquinolilo, los ácidos de fórmula general (XXXVI) son accesibles a partir de métodos de la bibliografía, tales como por ejemplo, J. Med. Chem. (1997), 40, (7), 1049-1062; Bioorg. Med. Chem. Lett. (1997), 1519-1524; Chem. Abstr. (1968), 69, 43814k; o Chem. Abstr. (1966), 66, 17538c.

5 Se debe entender que los grupos funcionales fenol, amina o anilina resultantes por la naturaleza de los sustituyentes en el radical A de los compuestos de fórmula general (XXXVI), pueden conducir al experto en la técnica a añadir a las etapas descritas, unas etapas de protección / desprotección de estos grupos funcionales, con el fin de que no interfieran con el resto de la síntesis química.

10 A menos que se definan de otra forma, todos los términos técnicos y científicos empleados en esta memoria tienen el mismo significado que el que comprende habitualmente un experto común en el campo al que pertenece esta invención.

Los ejemplos siguientes se presentan para ilustrar los procedimientos descritos anteriormente. Los compuestos a modo de ejemplo que no están sujetos a la fórmula general de la reivindicación 1, no forman parte de la presente invención.

## 15 **EJEMPLOS**

### **Ejemplo 1: 4-[3,5-bis(1,1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]-N-metil-2-tiazolmetanamina:**

Este producto se obtiene según el procedimiento descrito en el documento de solicitud de patente PCT WO 98/58934. Alternativamente, también se puede preparar según el método descrito a continuación.

#### **1.1) N-Boc-sarcosinamida:**

20 15,0 g (0,120 mol) de clorhidrato de sarcosinamida (N-Me-Gly-NH<sub>2</sub>.HCl) se disuelven en diclorometano que contiene 46,2 ml (0,265 mol) de diisopropiletilamina. La mezcla se enfría hasta 0°C, a continuación se agrega por fracciones Boc-O-Boc (28,8 g; 0,132 mol) y la mezcla se agita durante una noche a temperatura ambiente. El medio de reacción se vacía entonces en agua helada y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se lava sucesivamente con una solución acuosa de bicarbonato de sodio al 10% y con agua, y finalmente con una solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se seca después sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a vacío. El producto obtenido se purifica por cristalización en éter diisopropílico, para obtener un sólido blanco con un rendimiento del 72%. Punto de fusión: 103°C.

#### **1.2) 2-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]metil}amino-etanotioamida:**

30 16,0 g (0,085 mol) del producto intermedio 1.1, se disuelven en dimetoxietano (500 ml) y la solución obtenida se enfría hasta 5°C. Se añade bicarbonato de sodio (28,5 g; 0,34 mol) y después, en pequeñas porciones, (P<sub>2</sub>S<sub>5</sub>)<sub>2</sub> (38,76 g; 0,17 mol). Se deja volver el medio de reacción a la temperatura ambiente, agitando todo el tiempo durante 24 horas. Después de la evaporación a vacío de los disolventes, se añade al residuo una solución acuosa de bicarbonato de sodio al 10% y la solución se extrae con ayuda de acetato de etilo. La fase orgánica se lava sucesivamente con una solución acuosa de bicarbonato de sodio al 10% y con agua, y finalmente con una solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se seca después sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a vacío. El producto obtenido se purifica por cristalización en éter, para obtener un sólido de color blanco con un rendimiento del 65%. Punto de fusión: 150-151°C.

#### **1.3) 4-[3,5-bis(1,1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]-N-[(1,1-dimetiletoxi)-carbonil]-N-metil-2-tiazolmetanamina:**

40 El producto intermedio 1.2 (4,3 g; 2,11 mmol) y bromo-1-(3,5-diterc-butil-4-hidroxifenil)etanona (6,9 g; 2,11 mmol) se disuelven en benceno (75 ml) bajo atmósfera de argón, después la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 12 horas. El medio de reacción se somete a reflujo durante 4 horas. Después de la evaporación de los disolventes, el residuo se diluye con diclorometano y se lava con una solución saturada de NaCl. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a vacío. El producto esperado se obtiene después de cromatografía sobre columna de sílice (eluyente: 20% de acetato de etilo en heptano) en forma de un aceite que cristaliza muy lentamente en el refrigerador, con un rendimiento del 28%.

Punto de fusión: 126,5-127,3°C.

#### **1.4) 4-[3,5-bis(1,1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]-N-metil-2-tiazolmetanamina:**

50 A una solución de 2,5 g (5,8 mmol) del producto intermedio 1.3 y de 2 ml (1,6 mmol) de trietilsilano en 50 ml de diclorometano, se añade gota a gota, a 0°C, 2,3 ml (29 mmol) de ácido trifluoroacético. Después de agitar durante una hora, la mezcla de reacción se concentra a vacío y el residuo se diluye en 100 ml de acetato de etilo y 50 ml de una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Después de agitar y decantar, la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a vacío. El residuo se recoge en heptano para obtener, después de secar, un sólido blanco con un rendimiento del 73%. Punto de fusión: 136°C.

**1.5 Clorhidrato de 4-[3,5-bis(1,1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]-N-metil-2-tiazolmetanamina:**

2,0 g (0,602 mmol) del producto intermedio 1.4 se disuelven en éter anhidro. La solución se enfría a 0°C y después se añaden gota a gota 18 ml (1,81 mmol) de una solución de HCl 1 N en éter. Se deja que la mezcla vuelva a la temperatura ambiente, manteniendo la agitación. Después de filtrar y secar a vacío, se recupera un sólido blanco con un rendimiento del 92%. Punto de fusión: 185,3-186,0°C.

**Ejemplo 2: 2,6-di(terc-butil)-4-(2-[[metil(2-propinil)amino]metil]-1,3-tiazol-4-il)fenol:**

A una solución de 0,5 g (1,5 mmol) del compuesto del ejemplo 1 en 15 ml de acetonitrilo, se añade gota a gota, a 0°C, 0,52 ml (3,7 mmol) de trietilamina y un exceso de 0,56 g (7,5 mmol) de cloropropargilo. Después de agitar durante una noche, la mezcla de reacción se concentra a vacío y el residuo se diluye con diclorometano y 50 ml de una solución saturada de NaCl. Después de agitar y decantar, la fase orgánica se separa y se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a vacío. El producto esperado se obtiene después de una cromatografía sobre columna de sílice (eluyente: 20% de acetato de etilo en heptano). Después de la evaporación, las fracciones puras proporcionan un sólido blanco con un rendimiento del 20%. Punto de fusión: 210-215°C.

MH+ = 371,20.

**Ejemplo 3: 2-[[4-[3,5-di(terc-butil)-4-hidroxifenil]-1,3-tiazol-2-il]metil](metil)amino]acetoneitrilo:**

El protocolo experimental utilizado es idéntico al descrito para el ejemplo 2, utilizándose cloroacetoneitrilo como producto de partida en lugar de cloropropargilo.

Se obtiene un sólido beis con un rendimiento del 54%. Punto de fusión: 150-156°C.

MH+ = 372,30

**Ejemplo 4: 5-[[4-[3,5-di(terc-butil)-4-hidroxifenil]-1,3-tiazol-2-il]metil](metil)amino]pentanonitrilo:**

El protocolo experimental utilizado es idéntico al descrito para el ejemplo 2, utilizándose bromovaleronitrilo como producto de partida en lugar de cloropropargilo.

Se obtiene un aceite amarillo con un rendimiento del 24%.

MH+ = 414,30

**Ejemplo 5: 6-[[4-[3,5-di(terc-butil)-4-hidroxifenil]-1,3-tiazol-2-il]metil](metil)amino]hexanonitrilo:**

El protocolo experimental utilizado es idéntico al descrito para el ejemplo 2, utilizándose bromohexanonitrilo como producto de partida en lugar de cloropropargilo. Se obtiene un aceite rojo con un rendimiento del 35%.

MH+ = 428,40.

**Ejemplo 6: 2,6-di(terc-butil)-4-(2-[[2-hidroxietil](metil)amino]metil)-1,3-tiazol-4-il)fenol:**

El protocolo experimental utilizado es idéntico al descrito para el ejemplo 2, el 2-bromoetanol se utiliza como producto de partida en lugar de cloropropargilo.

Se obtiene un aceite amarillo con un rendimiento del 57%.

MH+ = 377,30

**Ejemplo 7: 4-(2-[[bencil(metil)amino]metil]-1,3-tiazol-4-il)-2,6-di(terc-butil)fenol:**

El protocolo experimental utilizado es idéntico al descrito para el ejemplo 2, utilizándose cloruro de bencilo como producto de partida en lugar de cloropropargilo. Se obtiene un sólido blanco con un rendimiento del 52%. Punto de fusión: 165-170°C.

MH+ = 423,30

**Ejemplo 8: 2,6-di(terc-butil)-4-(2-[[metil-4-nitroanilino]metil]-1,3-tiazol-4-il)fenol:**

Este producto se obtiene según el procedimiento descrito en el documento de solicitud de patente PCT WO 98/58934.

**Ejemplo 9: 2,6-di(terc-butil)-4-(2-[[4-(dimetilamino)(metil)anilino]metil]-1,3-tiazol-4-il)fenol:**

A una solución de 0,5 g (1,1 mmol) del ejemplo 8 en 20 ml de etanol, se añaden 0,8 ml de paraformaldehído y 0,10 g de paladio al 10% sobre carbono. El conjunto se coloca bajo hidrógeno durante 4 horas. El catalizador se filtra y el disolvente se evapora en seco. El producto esperado se obtiene después de una cromatografía sobre columna de

sílice (eluyente: 3% de etanol en diclorometano). El compuesto esperado se obtiene en forma de un aceite marrón con un rendimiento del 54%.

MH+ = 452,30

**Ejemplo 10: 4-[3,5-di(terc-butil)-4-hidroxifenil]-1,3-tiazol-2-il}metilcarbamato de bencilo:**

5 El compuesto se fabrica según un protocolo experimental descrito en el documento de solicitud de patente WO 98/58934 (véase la preparación de los compuestos intermedios 26.1 y 26.2), utilizando Z-Gly-NH<sub>2</sub>, en lugar de N-Boc sarcosinamida. El compuesto esperado se obtiene en forma de un aceite amarillo pálido con un rendimiento del 99%.

MH+ = 453,20

10 **Ejemplo 11: 4-[2-(aminometil)-1,3-tiazol-4-il]-2,6-di(terc-butil)fenol:**

15 A una solución de 0,106 g (1,1 mmol) del compuesto del ejemplo 10, en 10 ml de metanol, se añade gota a gota 0,1 ml de una solución de hidróxido de potasio al 40%. Después de agitar durante una noche a reflujo, la mezcla de reacción se concentra a vacío y el residuo se diluye con diclorometano y se lava con una solución de HCl 1 N más 50 ml de una solución saturada de NaCl. La fase orgánica se separa y se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a vacío. El producto esperado se obtiene después de una cromatografía sobre columna de sílice (eluyente: 5% de etanol en diclorometano) en forma de una espuma marrón con un rendimiento del 76%.

MH+ = 319,29.

**Ejemplo 12: 2,6-di(terc-butil)-4-(2-[[metil(4-nitrobencil)amino]metil]-1,3-tiazol-4-il)fenol:**

20 El protocolo experimental utilizado es idéntico al descrito para el ejemplo 2, utilizándose bromuro de 4-nitro-bencilo como producto de partida en lugar de cloropropargilo. Se obtiene un sólido amarillo con un rendimiento del 63%. Punto de fusión: 114,4-111,7°C.

MH+ = 468,3

**Ejemplo 13: 4-(2-[[4(aminobencil)(metil)amino]metil]-1,3-tiazol-4-il)-2,6-di(terc-butil)fenol:**

25 A una solución de 0,05 g (0,107 mmol) del compuesto del ejemplo 12, en una mezcla de 0,55 ml de ácido acético glacial y 0,07 ml de una solución de HCl 12 N, se añaden sucesivamente 0,059 g (0,26 mmol) de SnCl<sub>2</sub>, 2H<sub>2</sub>O y 0,017 g (0,26 mmol) de Zn.

30 El conjunto se agita 18 horas a 20°C. La mezcla de reacción se vuelve básica a continuación, mediante la adición de una solución acuosa de NaOH al 30%. El producto se extrae a continuación con ayuda de 2 veces 50 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La solución orgánica se lava con 50 ml de solución salina, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra a vacío. El residuo se purifica sobre una columna de sílice (eluyente: 5% de etanol en diclorometano). Se obtiene una goma amarilla con un rendimiento del 52%.

MH+ = 438,29.

**Ejemplo 14: 2,6-di(terc-butil)-4-(2-[[4-nitrobencil)amino]metil]-1,3-tiazol-4-il)fenol:**

35 A un matraz que contiene 30 ml de MeOH anhidro, en atmósfera inerte, se añaden sucesivamente 0,5 g (1,57 mmol) del compuesto del ejemplo 9, 0,237 g (1,57 mmol) de 4-nitrobenzaldehído y 1 g de tamiz molecular de 4 Å en polvo activado previamente.

40 La mezcla de reacción se agita vigorosamente durante 18 horas antes de añadir NaBH<sub>4</sub>, en porciones de 0,06 g (1,57 mmol). La agitación se mantiene durante 4 horas suplementarias antes de añadir 5 ml de agua. Después de un cuarto de hora, el tamiz se filtra y la mezcla de reacción se extrae dos veces con 100 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase orgánica se lava sucesivamente con 50 ml de agua y después 50 ml de solución salina, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra a vacío. El residuo se purifica sobre una columna de sílice (eluyente: 50% de acetato de etilo en heptano). Se obtiene un aceite amarillo con un rendimiento del 55%.

MH+ = 454,20.

**Ejemplo 15: 4-(2-[[4(aminobencil)amino]metil]-1,3-tiazol-4-il)-2,6-di(terc-butil)fenol:**

45 El protocolo experimental utilizado es idéntico al descrito para el ejemplo 13, utilizándose el compuesto del ejemplo 14 como producto de partida en lugar del compuesto del ejemplo 12. Se obtiene una goma amarilla con un rendimiento del 83%.

MH+ = 424,20.

Los compuestos de los ejemplos 16 a 22 se pueden obtener según los procedimientos descritos en el documento de solicitud de patente PCT WO 98/58934.

**Ejemplo 16:** 4-(3,5-bis(1,1-dimetiletil)-4-hidroxifenil)-N-metil-N-(4-aminofenil)-2-tiazolmetanamina:

[se trata del producto intermedio 26.5 del documento de solicitud de patente PCT WO 98/58934]

5 **Ejemplo 17:** 4-[3,5-bis(1,1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]-N-metil-1H-imidazol-2-metanamina:

El producto intermedio 26.2 del documento de solicitud de patente PCT WO 98/58934, se somete a una hidrogenación tal como la descrita en la etapa 1.2 del mismo documento, utilizando etanol como disolvente de la reacción en lugar de metanol. Se aísla el producto esperado en forma de una espuma roja.

MH+ = 316,33.

10 **Ejemplo 18:** 4-[3,5-bis(1,1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]-N-metil-N-(4-nitrofenil)-1H-imidazol-2-metanamina:

[se trata del producto intermedio 27.2 del documento de solicitud de patente PCT WO 98/58934]

**Ejemplo 19:** 4-[3,5-bis(1,1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]-N-metil-N-(4-aminofenil)-1H-imidazol-2-metanamina:

[se trata del producto intermedio 27.3 del documento de solicitud de patente PCT WO 98/58934]

**Ejemplo 20:** 4-[3,5-bis(1,1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]-N-metil-N-(4-nitrobenzoil)-1H-imidazol-2-metanamina:

15 [se trata del producto intermedio 22.6 del documento de solicitud de patente PCT WO 98/58934]

**Ejemplo 21:** 4-[3,5-bis(1,1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]-N-metil-N-(4-aminobenzoil)-1H-imidazol-2-metanamina:

[se trata del producto intermedio 22.7 del documento de solicitud de patente PCT WO 98/58934]

**Ejemplo 22:** 3-[3,5-bis(1,1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]-4,5-dihidro-5-isoxazoltanol:

[se trata del producto intermedio 28.1 del documento de solicitud de patente PCT WO 98/58934]

20 *El compuesto del ejemplo 23 se puede obtener según los procedimientos descritos en el documento de solicitud de patente PCT WO 99/09829.*

**Ejemplo 23:** 2-[3,5-bis(1,1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]-4-oxazoltanol:

[se trata del producto intermedio 1.C del documento de solicitud de patente PCT WO 99/09829; alternativamente, este compuesto también se puede obtener según el procedimiento descrito en J. Med. Chem. (1996), 39, 237-245.]

25 **Ejemplo 24:** 4-[[4-(3,5-diterc-butil-4-hidroxifenil)-1,3-tiazol-2-il]metil](metil)amino]butanonitrilo:

El protocolo experimental utilizado es idéntico al descrito para el ejemplo 2, utilizándose bromobutironitrilo como producto de partida en lugar de cloropropargilo. Se obtiene un aceite amarillo con un rendimiento del 18%.

MH+ = 400,30.

**Ejemplo 25:** 2,6-diterc-butil-4-(2-[[3-nitrobencil]amino]metil)-1,3-tiazol-4-il]fenol:

30 El protocolo experimental utilizado es idéntico al descrito para el ejemplo 14, utilizándose 3-nitrobenzaldehído como producto de partida en lugar de

4-nitrobenzaldehído. Se obtiene un aceite amarillo con un rendimiento del 28%.

MH+ = 454,20.

**Ejemplo 26:** 2,6-diterc-butil-4-(4-(2-[metil(2-propinil)amino]etil)-1,3-oxazol-2-il]fenol:

35 El compuesto del ejemplo 23 se transforma en derivado bromado, compuesto intermedio 3, según el procedimiento indicado en el esquema 1(c) del documento de solicitud de patente PCT WO 99/09829. A continuación, el derivado bromado (0,5 g; 1,31 mmol) se añade a una solución de N-metilpropargilamina 0,34 ml (3,94 mmol) y de carbonato de potasio (1,11 g) en dimetilformamida (20 ml). Después de agitar durante una noche a 80°C, la mezcla de reacción se concentra a vacío y el residuo se diluye con diclorometano y 50 ml de una solución saturada en NaCl. Después de agitar y decantar, la fase orgánica se separa y se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a vacío. El producto esperado se obtiene después de una cromatografía sobre columna de sílice (eluyente: 50% de acetato de etilo en heptano). Después de la evaporación, las fracciones puras proporcionan un aceite amarillo con un rendimiento del 24%.

40



MH+ = 369,30.

**Ejemplo 27:** **[{2-[2-(3,5-diterc-butil-4-hidroxifenil)-1,3-oxazol-4-il]etil}(metil)amino]acetoni-trilo:**

El protocolo experimental utilizado es idéntico al descrito para el compuesto del ejemplo 26, utilizándose el metilaminoacetoni-trilo como producto de partida en lugar de la N-metilpropargilamina. Se obtiene un sólido blanco con un rendimiento del 36%. Punto de fusión: 165-167,8°C.

**Ejemplo 28:** **3-[{2-[2-(3,5-diterc-butil-4-hidroxifenil)-1,3-oxazol-4-il]etil}(metil)amino]propanoni-trilo:**

El protocolo experimental utilizado es idéntico al descrito para el ejemplo 26, utilizándose el N-metil-β-alaninani-trilo como producto de partida en lugar de la N-metilpropargilamina. Se obtiene un sólido blanco con un rendimiento del 56%. Punto de fusión: 104-104,8°C.

**Ejemplo 29:** **Clorhidrato de 2,6-diterc-butil-4-{4-[2-(1-piperazinil)etil]-1,3-oxazol-2-il}fenol:**

**29.1) 4-{2-[2-(3,5-diterc-butil-4-hidroxifenil)-1,3-oxazol-4-il]etil}-1-piperazincarboxilato de terc-butilo**

El protocolo experimental utilizado es idéntico al descrito para el ejemplo 26, utilizándose el piperazincarboxilato de terc-butilo como producto de partida en lugar de la N-metilpropargilamina. Se obtiene un aceite castaño con un rendimiento del 72%. MH+ = 486,20.

**29.2) Clorhidrato de 2,6-diterc-butil-4-{4-[2-(1-piperazinil)etil]-1,3-oxazol-2-il}fenol**

En una solución a 0°C del producto intermedio 29.1 (0,450 g; 9,27 mmol) en acetato de etilo (30 ml), se hace pasar una corriente HCl gaseoso por burbujeo. Se deja que la mezcla vuelva a la temperatura ambiente durante la noche. Se hace pasar una corriente de argón a través de la masa de reacción, a continuación, el polvo obtenido se filtra y se lava con acetato de etilo, después éter, para obtener un sólido blanco con un rendimiento del 70%. Punto de fusión: > 200°C.

**Ejemplo 30:** **Clorhidrato de N-metil[4-(10B-fenotiazin-2-il)-1,3-tiazol-2-il]metanamina:**

El protocolo experimental utilizado es idéntico al descrito para el ejemplo 1, utilizándose la 2-bromo-1-(10H-fenotiazin-2-il)etanona (J. Heterocyclic. Chem., (1978), 15, 175-176 y Arzneimittel Forschung, (1962), 12, 48), como producto de partida en lugar de la 2-bromo-1-(3,5-diterc-butil-4-hidroxifenil)etanona. El producto obtenido se purifica mediante recristalización en ácido acético glacial para obtener un sólido verdoso. Punto de fusión: > 275°C.

Alternativamente, este compuesto se puede obtener según un método análogo, pero utilizando la 2-cloro-1-(10H-fenotiazin-2-il)etanona en lugar de la 2-bromo-1-(10H-fenotiazin-2-il)etanona:

**30.1) 2-cloro-1-(10H-fenotiazin-2-il)etanona**

La 2-bromo-1-[10-(cloroacetil)-10H-fenotiazin-2-il]etanona (2,2 g; 5,55 mmol; preparada según un protocolo descrito en J. Heterocyclic. Chem. (1978), 15, 175, seguido de una reacción de Friedel-Crafts), se disuelve con calentamiento en una mezcla de ácido acético (20 ml) y de HCl al 20% (5,5 ml) y la mezcla obtenida se somete a reflujo durante 30 minutos. Después de enfriar, filtrar el precipitado, lavar con ácido acético (5 ml) y secar a vacío, el sólido obtenido se purifica mediante cristalización en tolueno, para obtener un producto marrón con un rendimiento del 82%. Punto de fusión: 190-191°C (valor en la bibliografía: 197-198°C).

**30.2) Clorhidrato de N-metil[4-(10H-fenotiazin-2-il)-1,3-tiazol-2-il]metanamina**

El producto intermedio 30.1 (0,280 g; 1,0 mmol) y el 2-amino-2-tioxoetil(metil)carbamato de terc-butilo (0,204 g; 1,0 mmol; descrito, por ejemplo, en el documento de solicitud de patente PCT WO 98/58934) se disuelven en tolueno y la mezcla se somete a reflujo durante 18 horas. Después de la evaporación del tolueno y el enfriamiento de la mezcla de reacción a 0°C, esta última se recoge en una solución 4 N de HCl en dioxano (10 ml) y la mezcla se agita una hora a 0°C, antes de dejar que la temperatura vuelva a la temperatura ambiente. El sólido formado se filtra y se lava con éter. El producto esperado se obtiene después de la purificación mediante cristalización en ácido acético glacial con calentamiento, para obtener un sólido verdoso. Punto de fusión: > 275°C.

**Ejemplo 31:** **2-(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1H-imidazol-2-il)etilcarbamato de butilo**

**31.1) N-(butoxicarbonil)-β-alanina**

Una solución que contiene β-alanina (8,9 g; 0,1 mol) y 100 ml de una solución de hidróxido sódico 1 N, se enfría a 10°C. Se añaden simultáneamente clorofornato de n-butilo (13,66 g; 0,1 mol) y 50 ml de una solución de hidróxido sódico 2 N. Después de agitar durante 16 horas, a 23°C, se añaden aproximadamente 10 ml de una solución de ácido clorhídrico concentrado (aproximadamente 11 N) para ajustar el pH a 4-5. El aceite obtenido se extrae con acetato de etilo (2 x 50 ml), se lava con agua y después se seca sobre sulfato de magnesio. El producto cristaliza sobre isopentano en forma de un polvo blanco (rendimiento del 68%). Punto de fusión: 50,5°C.

**31.2) 2-(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1H-imidazol-2-il)etilcarbamato de butilo**

Una mezcla de N-(butoxicarbonil)- $\beta$ -alanina (preparada en la etapa 31.1; 5,67 g; 0,03 mol) y de carbonato de cesio (4,89 g; 0,015 mol) en 100 ml de etanol, se agita a 23°C, durante 1 hora. El etanol se elimina por evaporación a presión reducida, en un rotoevaporador. La mezcla obtenida se disuelve en 100 ml de dimetilformamida, después se añade 4-fenil-bromoacetofenona (8,26 g; 0,03 mol). Después de agitar durante 16 horas, el disolvente se evapora a presión reducida. La mezcla obtenida se recoge en acetato de etilo y luego se filtra el bromuro de cesio. El acetato de etilo del filtrado se evapora y el aceite de la reacción se recoge en una mezcla de xileno (100 ml) y de acetato de amonio (46,2 g; 0,6 mol). Se calienta a reflujo aproximadamente una hora y media, después de enfriar, una mezcla de agua helada y de acetato de etilo se vierte en el medio de reacción. Después de la decantación, la fase orgánica se lava con una solución saturada en bicarbonato sódico, se seca sobre sulfato de magnesio y a continuación se evapora a vacío. El sólido obtenido se filtra y después se lava en éter para obtener un polvo de color beis claro (rendimiento del 50%). Punto de fusión: 136,7°C.

MH+ = 364,3.

**Ejemplo 32: N-[2-(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1H-imidazol-2-il)etil]pentanamida****32.1) 2-(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1H-imidazol-2-il)etilcarbamato de terc-butilo**

Este compuesto se obtiene según un modo operatorio análogo al de la etapa 31.2 del ejemplo 31, sustituyendo la N-(terc-butoxicarbonil)- $\beta$ -alanina a la  $\beta$ -alanina. Se obtiene un polvo de color amarillo con un rendimiento del 37 %.

MH+ = 364,2.

**32.2) 2-(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1H-imidazol-2-il)etilamina**

El 2-(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1H-imidazol-2-il)etilcarbamato de *terc*-butilo (4,8 g; 0,013 mol) se agita en 120 ml de una solución de acetato de etilo saturada en ácido clorhídrico, durante 2 h 30, a una temperatura de 55°C. El sólido obtenido se filtra y se lava con éter. Se obtiene un polvo de color beis claro con un rendimiento del 89%.

MH+ = 264,2.

**32.3) N-[2-(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1H-imidazol-2-il)etil]pentanamida**

Una mezcla que contiene ácido valérico (0,24 ml; 0,002 mol), dicitclohexilcarbodiimida (2,2 ml; solución 1 M en cloruro de metileno) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (336 mg; 0,0022 mol) en 15 ml de dimetilformamida (DMF), se agita a 23°C durante treinta minutos. La 2-(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1H-imidazol-2-il)etilamina preparada anteriormente, se añade y a continuación se agita la mezcla durante 48 horas a 23°C. La dicitclohexilurea formada se filtra y después el DMF se evapora a presión reducida. El residuo obtenido se recoge en acetato de etilo, después se filtra de nuevo la dicitclohexilurea residual. El material filtrado se lava con agua y se extrae con ayuda de acetato de etilo. El disolvente se evapora y después se procede a una purificación sobre una columna de sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH / 95-05). Se obtiene un polvo de color blanco con un rendimiento del 13%. Punto de fusión:

166-167°C.

MH+ = 348,2.

**Ejemplo 33: N-[2-(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1H-imidazo-2-il)etil]-1-butanosulfonamida**

Una mezcla que contiene 2-(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1H-imidazol-2-il)etilamina (obtenida en la etapa 32.2 del ejemplo 32; 660 mg; 0,0025 mol) y sulfocloruro de n-butano (390 mg; 0,0025 mol) en 20 ml de DMF, se agita durante dos horas a 23°C. A continuación se añade carbonato de potasio (345 mg; 0,0025 mol) y después se continúa con la agitación durante dos horas. El disolvente se evapora y la mezcla de reacción se recoge en agua y diclorometano. La fase orgánica se lava con una solución saturada de cloruro de sodio, y después se seca. El disolvente se evapora y el residuo obtenido se purifica sobre una columna de sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH / 93-07). Se obtiene un polvo de color beis claro con un rendimiento del 19%. Punto de fusión: 168,5°C.

MH+ = 384,2.

**Ejemplo 34: 4-[2-(2-[[butilamino]carbonil]amino)etil]-1H-imidazol-4-il]-1,1'-bifenilo**

Una mezcla que contiene 2-(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1H-imidazol-2-il)etilamina (obtenida en la etapa 32.2 del ejemplo 32; 660 mg; 0,0025 mol) e isocianato de n-butilo (341 mg; 0,0025 mol) en 20 ml de 1,2-dicloroetano, se agita durante quince minutos a 60°C. La suspensión se agita durante dieciséis horas a 23°C y se filtra. El sólido obtenido se lava con 1,2-dicloroetano y éter. Se obtiene un polvo de color blanco con un rendimiento del 66%. Punto de fusión: 178°C.

MH+ = 363,3.

**Ejemplo 35: N-((S)-ciclohexil[4-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-2-il]metil)ciclobutanamina****35.1) (S)-ciclohexil[4-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-2-il]metilcarbamato de *terc*-butilo**

Este compuesto se obtiene según un modo operatorio análogo a la preparación del compuesto de la etapa 31.2 del ejemplo 31, utilizando Boc-aminociclohexilglicina (9,4 g; 0,036 mol) en lugar de N-(butoxicarbonil)-β-alanina y para-  
 5 fluorobromoacetofenona (7,9 g; 0,036 mol) en lugar de 4-fenil-bromoacetofenona. Se obtiene un polvo de color blanco con un rendimiento del 53%.

MH+ = 374,2.

**35.2) (S)-ciclohexil[4-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-2-il]metanamina**

Este compuesto se prepara según un modo operatorio análogo al de la etapa 32.2 del ejemplo 32, utilizando (S)-  
 10 ciclohexil[4-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-2-il]metilcarbamato de *terc*-butilo (7,5 g; 0,02 mol) como compuesto de partida. Se obtiene un polvo de color blanco con un rendimiento del 92%.

MH+ = 274,2.

**35.3) N-((S)-ciclohexil[4-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-2-il]metil)ciclobutanamina**

Una mezcla que contiene (S)-ciclohexil[4-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-2-il]metanamina (preparada en la etapa 5.2; 519  
 15 mg; 0,0015 mol), trietilamina (0,4 ml; 0,003 mol) y butanona (140 mg; 0,002 mol) en 10 ml de metanol, se agita durante treinta minutos a 23°C. A continuación se añade triacetoxiborohidruro de sodio (630 mg; 0,003 mol). La mezcla de reacción se agita durante dieciséis horas, y después se vierte en agua. Después de la extracción con acetato de etilo, la fase orgánica se lava con una solución saturada de cloruro de sodio, y después se seca sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evapora y el residuo se purifica sobre una columna de sílice (eluyente: mezcla CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-  
 20 MeOH / 95-05). Se obtiene un polvo de color blanco con un rendimiento del 12%. Punto de fusión: 170-172°C.

MH+ = 328,2.

**Ejemplo 36: N-[1-(4-ciclohexil-1H-imidazol-2-il)heptil]ciclohexanamina****36.1) 2-bromo-1-ciclohexiletanona**

La ciclohexilacetona (5,4 ml, 0,039 mol) y el bromo (2 ml, 0,039 mol) se agitan a 23°C en 100 ml de metanol. Después  
 25 de la decoloración, se añaden cuidadosamente 100 ml de agua. La mezcla obtenida se neutraliza con 5 g de bicarbonato de sodio. Se extrae con éter y después se lava la fase orgánica con 100 ml de agua. Después de secar sobre sulfato de magnesio, la mezcla se concentra en un rotoevaporador. Se obtiene un aceite con un rendimiento del 97%.

RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO): 1,21 -1,27 (m, 5H); 1,59 -1,83 (m, 5H); 2,59 -2,64 (m, 1H); 4,42 (s, 2H);

**36.2) Ácido 2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]octanoico**

Una mezcla de ácido 2-amino-octanoico (25,25 g; 0,156 mol) y de dicarbonato de di-*terc*-butilo (37,8 g; 0,173 mol)  
 en 425 ml de dioxano, se agita a reflujo durante tres horas. Después de volver a 23°C, la mezcla se sigue agitando durante veinticuatro horas, después se filtra la parte insoluble. El filtrado se evapora. Se obtiene un aceite con un  
 35 rendimiento del 99%.

RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO): 0,85 (t, 3H); 1,11 -1,27 (m, 8H); 1,37 (s, 9H); 1,51 -1,65 (m, 2H); 3,81 -3,87 (m, 1H); 6,96 -  
 6,97 (m, 1H); 12,3 (s, 1H);

IR (cm<sup>-1</sup>): 3500; 2860; 1721 (ν<sub>C=O</sub> (ácido)); 1680 (ν<sub>C=O</sub> (carbamato)); 1513 (ν<sub>C-NH</sub> (carbamato)).

**36.3) 1-(4-ciclohexil-1H-imidazol-2-il)heptilcarbamato de *terc*-butilo**

Este compuesto se obtiene según un modo operatorio análogo al de la etapa 31.2 del ejemplo 31, utilizando ácido 2-  
 40 [(*terc*-butoxicarbonil)amino]octanoico (8,1 g; 0,0314 mol) en lugar de N-(butoxicarbonil)-β-alanina y 2-bromo-1-ciclohexiletanona (6,4 g; 0,0314 mol) en lugar de 4-fenil-bromoacetofenona. Se obtiene un aceite suficientemente limpio para ser utilizado en la siguiente reacción (rendimiento del 88%).

**36.4) 1-(4-ciclohexil-1H-imidazol-2-il)-1-heptanamina**

Este compuesto se obtiene según un modo operatorio análogo al de la etapa 32.2 del ejemplo 32, utilizando como  
 45 compuesto de partida el 1-(4-ciclohexil-1H-imidazol-2-il)heptilcarbamato de *terc*-butilo (preparado en la etapa 6.3; 10 g; 0,0275 mol). Se obtiene un sólido amarillo en forma de pasta (rendimiento del 37%).

MH+ = 264,2.

**36.5) N-[1-(4-ciclohexil-1H-imidazol-2-il)heptil]ciclohexanamina**

5 Esto compuesto se obtiene según un modo operatorio análogo al de la etapa 35.3 del ejemplo 35, utilizando como amina de partida la 1-(4-ciclohexil-1H-imidazol-2-il)-1-heptanamina (obtenida en la etapa 6.4; 2,5 g; 0,074 mol) y como cetona la ciclohexanona (1 ml; 0,0097 mol). Después de la purificación sobre una columna de sílice (eluyente: acetato de etilo - heptano / 7-3 a CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH / 95-05), se obtiene un polvo de color blanco con un rendimiento del 12%. Punto de fusión: 172-174°C.

MH+ = 346,3.

**Ejemplo 37: N-{1-[4-(3-bromofenil)-1H-imidazol-2-il]-5-metilhexil}-N-ciclohexilamina****37.1) Ácido 2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-6-metilheptanoico**

10 Una solución de diisopropilamina (13,2 ml; 0,094 mol) en 130 ml de tetrahidrofurano (THF) se enfría a -40°C. Se añade gota a gota n-butil-litio (37 ml de una solución 2,5 M en hexano; 0,094 mol) . La temperatura se deja aumentar a 0°C. A esta temperatura, se introduce en la mezcla Boc-glicina (5 g; 0,028 mol) en solución en 30 ml de THF. Se espera diez minutos a esta temperatura y después se añade rápidamente 1-bromo-4-metilpentano (7,9 ml; 0,056 mol) en solución en 20 ml de THF. Después se deja que la temperatura vuelva a 23°C y se agita la mezcla a esta  
15 temperatura durante una hora. Después de la hidrólisis con 100 ml de agua y después acidificación con 150 ml de una solución saturada en hidrogenosulfato de potasio, la mezcla obtenida se extrae con dos veces 50 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se lava con 100 ml de agua y después con 100 ml de una solución saturada en cloruro de sodio. Después de secar sobre sulfato de magnesio y evaporar el disolvente, el residuo obtenido se purifica sobre una columna de sílice (eluyente: acetato de etilo - heptano / 6-4) para obtener un polvo de color blanco con un rendimiento del 50%.

20 MH+ = 260,3.

**37.2) 1-[4-(3-bromofenil)-1H-imidazol-2-il]-5-metilhexilcarbamato de terc-butilo**

25 Este compuesto se obtiene según un modo operatorio análogo al de la etapa 31.2 del ejemplo 31, utilizando ácido 2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-6-metilheptanoico (3,5 g; 0,0135 mol) en lugar de N-(butoxicarbonil)-β-alanina y bromuro de 3-bromofenacilo (3,75 g; 0,0135 mol) en lugar de 4-fenil-bromoacetofenona. Se obtiene un polvo blanco con un rendimiento del 63%. Punto de fusión: 134-136°C.

MH+ = 436,2.

**37.3) 1-[4-(3-bromofenil)-1H-imidazol-2-il]-5-metil-1-hexanamina**

30 Este compuesto se obtiene según un modo operatorio análogo al de la etapa 32.2 del ejemplo 32, utilizando como compuesto de partida 1-[4-(3-bromofenil)-1H-imidazol-2-il]-5-metilhexilcarbamato de *terc*-butilo (obtenido en la etapa 37.2; 3,5 g; 0,008 mol). Se obtiene un polvo de color blanco con un rendimiento del 97%. Punto de fusión: 200-202°C.

MH+ = 336,2.

**37.4) N-{1-[4-(3-bromofenil)-1H-imidazol-2-il]-5-metilhexil}-N-ciclohexilamina**

35 Este compuesto se obtiene según un modo operatorio análogo al de la etapa 35.3 del ejemplo 35, utilizando como amina de partida 1-[4-(3-bromofenil)-1H-imidazol-2-il]-5-metil-1-hexanamina (obtenida en la etapa 7.3; 0,8 g; 0,0019 mol) y como cetona la ciclohexanona (0,32 ml; 0,0023 mol). Se obtiene un polvo de color blanco con un rendimiento del 38%. Punto de fusión: 236-238°C.

MH+ = 418,2.

**40 Ejemplo 38: N-{1-[4-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-2-il]heptil}ciclohexanamina****38.1) 1-[4-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-2-il]heptilcarbamato de terc-butilo**

45 Este compuesto se obtiene según un modo operatorio análogo al de la etapa 31.2 del ejemplo 31, utilizando ácido 2-[(terc-butoxicarbonil)amino]octanoico (6,2 g; 0,024 mol) en lugar de N-(butoxicarbonil)-β-alanina y 2-bromo-4-fluoroacetofenona (5,2 g; 0,024 mol) en lugar de 4-fenil-bromoacetofenona. Se obtiene un polvo blanco (rendimiento: 58%) que es suficientemente puro para utilizarlo tal cual a continuación.

**38.2) 1-[4-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-2-il]-1-heptanamina**

50 Este compuesto se obtiene según un modo operatorio análogo al de la etapa 32.2 del ejemplo 32, utilizando como compuesto de partida 1-[4-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-2-il]heptilcarbamato de *terc*-butilo (5,2 g; 0,014 mol). Después de la purificación sobre una columna de sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH-NH<sub>4</sub>OH / 89-10-1), se obtiene un polvo de color gris (rendimiento del 72%). Punto de fusión: 148-150°C.

MH+ = 276,2.

**38.3) *N*-[1-[4-(4-fluorofenil)-1*H*-imidazol-2-il]heptil]ciclohexanamina**

5 Este compuesto se obtiene según un modo operatorio análogo al de la etapa 35.3 del ejemplo 35, utilizando como amina de partida la 1-[4-(4-fluorofenil)-1*H*-imidazol-2-il]-1-heptanamina (0,5 g; 0,0014 mol) y como cetona la ciclohexanona (0,17 ml; 0,0014 mol). Se obtiene un polvo de color blanco con un rendimiento del 15%. Punto de fusión: 190-192°C.

MH+ = 358,2.

**Ejemplo 39: (1*R*)-*N*-bencil-1-(1-bencil-4-*terc*-butil-1*H*-imidazol-2-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etanamina**

10 Se añadió trietilamina (0,83 ml; 0,006 mol) a 23°C a una solución que contenía (1*R*)-1-(1-bencil-4-*terc*-butil-1*H*-imidazol-2-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etanamina (0,7 g; 0,002 mol; preparada bajo condiciones experimentales análogas a las precedentes y utilizando los reactivos de partida y los productos de reacción adecuados) en 15 ml de acetonitrilo. La mezcla se agita una hora a 23°C, y después se añade cloruro de bencilo (0,23 ml; 0,002 mol). La agitación se mantiene durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentra con ayuda de un rotoevaporador y el aceite obtenido se recoge con acetato de etilo y agua. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo y se lava con agua y después con una solución saturada de cloruro de sodio. Los disolventes se evaporan a vacío. Después de la purificación sobre una columna de sílice (eluyente: AE-heptano / 7-3), se obtiene un sólido de color beis oscuro en forma de pasta (rendimiento del 5%). Base libre. Punto de fusión: 60-62°C.

MH+ = 463,3.

**Ejemplo 40: (R,S)-*N*-bencil-1-(1-bencil-4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)-1-heptanamina**

20 (R,S)-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)heptilamina (1 g; 0,003 mol; preparada bajo condiciones experimentales análogas a las precedentes y utilizando los reactivos de partida y productos de reacción adecuados), se diluye en 20 ml de dimetilformamida. Se añade carbonato de potasio (2,2 g; 0,016 mol) a 23°C, después se añade el bromuro de bencilo (1,2 ml; 0,010 mol) de forma bastante lenta. La mezcla se agita 72 horas a 23°C, antes de verterla en agua helada. La mezcla se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua, después con una solución saturada de cloruro de sodio. Después de secar sobre sulfato de magnesio, los disolventes se concentran con ayuda de un rotoevaporador. Después de la purificación sobre una columna de sílice (eluyente: acetato de etilo-heptano / 10-90), se obtiene un polvo de color blanco (rendimiento del 31%). Base libre. Punto de fusión: 94-96°C.

MH+ = 438,3.

**Ejemplo 41: *N*-bencil-*N*-[4-[1,1'-bifenil]-4-il-1*H*-imidazol-2-il]metil]-1-hexanamina**

30 La *N*-bencil(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1*H*-imidazol-2-il)metanamina (1 g; 0,0024 mol; preparada bajo condiciones experimentales análogas a las precedentes y utilizando los reactivos de partida y los productos de reacción adecuados), se diluye en 15 ml de dimetilformamida. Se añade carbonato de potasio (1 g; 0,0073 mol) a 23°C, después se añade de forma bastante lenta bromuro de hexano (0,34 ml; 0,0024 mol). La mezcla de reacción se calienta hasta aproximadamente 70°C durante 3 horas, antes de ser vertida en agua helada. La mezcla se extrae con acetato de etilo y la fase orgánica se lava con agua. Después de secar sobre sulfato de magnesio, los disolventes se concentran con ayuda de un rotoevaporador. Después de la purificación sobre una columna de sílice (eluyente: acetato de etilo-heptano / 7-3), se obtiene un sólido de color amarillo claro, en forma de pasta (rendimiento del 13%). Base libre. Punto de fusión: 120-122°C.

MH+ = 424,3.

40 **Ejemplo 42: *N*-bencil(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1*H*-imidazol-2-il)-*N*-metilmetanamina**

45 La (4-[1,1'-bifenil]-4-il-1*H*-imidazol-2-il)-*N*-metilmetanamina (1 g; 0,003 mol; preparada bajo condiciones experimentales análogas a las precedentes y utilizando los reactivos de partida y los productos de reacción adecuados), se diluye en 20 ml de dimetilformamida. Se añade carbonato de potasio (1,23 g; 0,009 mol) a 23°C, después se añade de forma bastante lenta el bromuro de bencilo (0,34 ml; 0,003 mol). La mezcla de reacción se agita a esta temperatura durante 48 horas, y a continuación se vierte en agua helada. La mezcla se extrae con acetato de etilo y la fase orgánica se lava con agua. Después de secar sobre sulfato de magnesio, los disolventes se concentran con ayuda de un rotoevaporador. Después de la purificación sobre una columna de sílice (eluyente: acetato de etilo-heptano / 8-2), se obtiene un sólido de color blanco en forma de pasta (rendimiento del 16%). Base libre. Punto de fusión: 106-108°C.

50 MH+ = 354,2.

**Ejemplo 43: (R,S)-N,N-dihexil-1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-1-heptanamina**

La (R,S)-1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-1-heptanamina (1 g; 0,003 mol; preparada bajo condiciones experimentales análogas a las precedentes y utilizando los reactivos de partida y los productos de reacción adecuados), se diluye en 10 ml de metanol. Se añade trietilamina (0,9 ml; 0,006 mol) gota a gota y a continuación la mezcla se agita durante 30 minutos a 23°C. Después se añade hexanal (0,45 ml; 0,0036 mol) y a continuación, la mezcla se agita durante una hora a 23°C. Finalmente, se añade triacetoxiborohidruro de sodio (1,3 g; 0,006 mol). Después de agitar durante dos horas a 23°C, se añade agua y la mezcla de reacción se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua y se seca sobre sulfato de magnesio antes de la evaporación de los disolventes. Después de la purificación sobre una columna de sílice (eluyente: acetato de etilo-heptano / 6-4), se obtiene un sólido de color marrón en forma de una pasta (rendimiento del 3%). Base libre. El punto de fusión no se pudo medir (pasta).

MH+ = 426,4.

**Ejemplo 44: N-[(1R)-2-(1H-indol-3-il)-1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)etil]-2-pirimidinamina**

La (1R)-2-(1H-indol-3-il)-1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)etanamina (2 g; 0,0066 mol; preparada en condiciones experimentales análogas a las precedentes y utilizando los reactivos de partida y los productos de reacción adecuados) se diluye en 10 ml de n-butanol. La 2-bromopirimidina (1 g; 0,0066 mol) y después la diisouetilamina (1,15 ml, 0,0066 mol) se añaden gota a gota. La mezcla se calienta después a aproximadamente 80°C durante 16 horas. El n-butanol se evapora y después el residuo se recoge en agua y en acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua, después con una solución saturada de cloruro de sodio, antes de secarla sobre sulfato de magnesio y se concentra con ayuda de un rotoevaporador. Después de la purificación sobre una columna de sílice (eluyente: acetato de etilo-heptano / 7-3, después CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH-NH<sub>4</sub>OH/ 95-4,5-0,5, después acetato de etilo), se obtiene un polvo de color blanco (el rendimiento es del 20%). Base libre. Punto de fusión: 138-140°C.

MH+ = 381,2.

**Ejemplo 45: (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-N,N-dimetilmetanamina**

La (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)metanamina (0,6 g; 0,0018 mol; preparada bajo condiciones experimentales análogas a las precedentes y utilizando los reactivos de partida y los productos de reacción adecuados), se diluye en 15 ml de tetrahidrofurano. Se añade trietilamina (1,12 ml; 0,008 mol), después 4-toluensulfonato de metilo (0,75 g; 0,004 mol) gota a gota. La mezcla se agita 48 horas a 23°C, después se vierte en agua helada. Después de la extracción con éter y a continuación la decantación, la fase orgánica se lava con agua y después con una solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se seca a continuación sobre sulfato de magnesio y se concentra con ayuda de un rotoevaporador. Después de la purificación sobre una columna de sílice (eluyente: acetato de etilo-heptano / 7-3, después CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH / 95-5), se obtiene un polvo de color blanco (rendimiento del 44%). Base libre. Punto de fusión: 78-80°C.

MH+ = 292,2.

**Ejemplo 46: (1R)-N-bencil-2-(1H-indol-3-il)-N-metil-1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)etanamina**

La (1R)-N-bencil-2-(1H-indol-3-il)-1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)etanamina (0,5 g; 0,00127 mol; preparada en condiciones experimentales análogas a las del ejemplo 38, utilizando los reactivos de partida y los productos de reacción adecuados), se diluye en 25 ml de tetrahidrofurano. Se añade tosilato de metilo (0,24 g; 0,00127 mol) a la solución precedente a 23°C, después se añade *tert*-butilato de potasio (0,15 g; 0,00127 mol) de forma bastante lenta. La agitación a 23°C se mantiene durante dos horas y después la mezcla se calienta a aproximadamente 60°C, durante ocho horas. El disolvente se evapora y el residuo obtenido se recoge con acetato de etilo y una solución de bicarbonato de sodio a 10%. Después de la decantación, la fase orgánica se lava con agua y se seca sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evapora entonces. Después de la purificación sobre una columna de sílice (eluyente: acetato de etilo-heptano / 7-3), se obtiene un sólido de color beis claro, en forma de pasta (rendimiento del 4%). Base libre. Punto de fusión: 110-112°C.

NH+ = 407,3.

*Los compuestos de los ejemplos 47 a 318 se obtienen según procedimientos análogos a los descritos para los ejemplos 31 a 46 o anteriormente en la parte titulada «Preparación de compuestos de fórmula general (I)».*

**Ejemplo 47: (1R)-2-(1H-indol-3-il)-N-(2-feniletil)-1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)etanamina**

Base libre. El punto de fusión no se pudo medir (pasta).

**Ejemplo 48: (1R)-N-bencil-2-fenil-1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)etanamina**

Base libre. Punto de fusión: 228-230°C.

**Ejemplo 49:** *N*-bencil(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)metanamina

Base libre. El punto de fusión no se pudo medir (pasta).

**Ejemplo 50:** (1*R*)-1-(4-*terc*-butil-1*H*-imidazol-2-il)-2-(1*H*-indol-3-il)-etilcarbamato de *terc*-butilo

Base libre. Punto de fusión: 104-106°C.

5 **Ejemplo 51:** (4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)metanamina

Clorhidrato. Punto de fusión: 228-230°C.

**Ejemplo 52:** 1-metil-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)etilamina

Clorhidrato. Punto de fusión: 200-204°C.

**Ejemplo 53:** *N*-[(1*S*)-2-(1*H*-indol-3-il)-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)etil]-1-hexanamina

10 Clorhidrato. Punto de fusión: 132-134°C.

**Ejemplo 54:** (R,S)-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)heptilcarbamato de *terc*-butilo

Base libre. Punto de fusión: 102-104°C.

**Ejemplo 55:** (4-[1,1'-bifenil]-4-il-1-metil-1*H*-imidazol-2-il)metanamina

Clorhidrato. Punto de fusión: 279-280°C.

15 **Ejemplo 56:** (1*S*)-3-metil-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)-1-butanamina

Clorhidrato. Punto de fusión: 150-152°C.

**Ejemplo 57:** 2-[4-(4-fenoxifenil)-1*H*-imidazol-2-il]etilcarbamato de butilo

Base libre. El punto de fusión no se pudo medir (pasta).

**Ejemplo 58:** (R,S)-*N*-[2-(1-metil-1*H*-indol-3-il)-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)etil]-1-butanamina

20 Base libre. El punto de fusión no se pudo medir (pasta).

**Ejemplo 59:** (R,S)-4-(2-{1-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]pentil}-1*H*-imidazol-4-il)-1,1'-bifenilo

Base libre. Punto de fusión: 172-176°C.

**Ejemplo 60:** (R,S)-*N*-bencil-1-(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1*H*-imidazol-2-il)-1-pentanamina

Base libre. Punto de fusión: 201-203°C.

25 **Ejemplo 61:** *N*-[2-(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1*H*-imidazol-2-il)etil]-3,3-dimetil-butanamida

Base libre. Punto de fusión: 186-188°C.

**Ejemplo 62:** (1*R*)-*N*-bencil-1-(4,5-dimetil-1,3-oxazol-2-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etanamina

Base libre. El punto de fusión no se pudo medir (pasta).

**Ejemplo 63:** (R,S)-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)hexilcarbamato de *terc*-butilo

30 Base libre. El punto de fusión no se pudo medir (pasta).

**Ejemplo 64:** (R,S)-*N*-hexil-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)-1-heptanamina

Base libre. Punto de fusión: 140-142°C.

**Ejemplo 65:** (R,S)-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)hexilamina

Clorhidrato. Punto de fusión: 146-148°C.

35 **Ejemplo 66:** (R,S)-*N*-bencil-1-[4-(4-metoxifenil)-1*H*-imidazol-2-il]-1-heptanamina

Clorhidrato. Punto de fusión: a partir de 115°C.

- Ejemplo 67:** (R,S)-*N*-(2,6-diclorobencil)-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)-1-heptanamina  
Base libre. El punto de fusión no se pudo medir (pasta).
- Ejemplo 68:** (R,S)-*N*-(4-clorobencil)-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)-1-heptanamina  
Base libre. El punto de fusión no se pudo medir (pasta).
- 5 **Ejemplo 69:** (R,S)-1-[4-(3-metoxifenil)-1*H*-imidazol-2-il]heptilamina  
Clorhidrato. Punto de fusión: 110-112°C.
- Ejemplo 70:** (R,S)-*N*-(2-clorobencil)-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)-1-heptanamina  
Base libre. El punto de fusión no se pudo medir (pasta).
- Ejemplo 71:** (R,S)-*N*-(2-fluorobencil)-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)-1-heptanamina  
10 Base libre. El punto de fusión no se pudo medir (pasta).
- Ejemplo 72:** (R,S)-*N*-butil-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)-1-heptanamina  
Base libre. El punto de fusión no se pudo medir (pasta).
- Ejemplo 73:** (R,S)-*N*-isopentil-*N*-[1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)heptil]amina  
Base libre. El punto de fusión no se pudo medir (pasta).
- 15 **Ejemplo 74:** (R,S)-1-[4-(3-bromofenil)-1*H*-imidazol-2-il]-*N*-hexil-1-heptanamina  
Base libre. El punto de fusión no se pudo medir (pasta).
- Ejemplo 75:** (R,S)-*N*-pentil-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)-1-heptanamina  
Base libre. Punto de fusión: 118-120°C.
- Ejemplo 76:** (R,S)-*N*-[1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)heptil]ciclohexanamina  
20 Base libre. Punto de fusión: 68-70°C.
- Ejemplo 77:** (R,S)-*N*-bencil-1-[4-(3,4-diclorofenil)-1*H*-imidazol-2-il]-1-heptanamina  
Base libre. Punto de fusión: 192-194°C.
- Ejemplo 78:** (4-[1,1'-bifenil]-4-il-1*H*-imidazol-2-il)metilcarbamato de butilo  
Base libre. Punto de fusión: 130-132°C.
- 25 **Ejemplo 79:** (R,S)-*N*-[1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)heptil]ciclopentanamina  
Base libre. El punto de fusión no se pudo medir (pasta).
- Ejemplo 80:** (S)-ciclohexil(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)metilamina  
Clorhidrato. Punto de fusión: 208-210°C.
- Ejemplo 81:** (R,S)-*N*-{1-[4-(2-clorofenil)-1*H*-imidazol-2-il]heptil}-ciclohexanamina  
30 Clorhidrato. Punto de fusión: 155-157°C.
- Ejemplo 82:** *N*-[(S)-ciclohexil(4-ciclohexil-1*H*-imidazol-2-il)metil]-ciclohexanamina  
Clorhidrato. Punto de fusión: 180-182°C.
- Ejemplo 83:** *N*-[(S)-ciclohexil(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)metil]-ciclobutanamina  
Clorhidrato. Punto de fusión: 210-212°C.
- 35 **Ejemplo 84:** (R,S)-*N*-{1-[4-(4-fluorofenil)-1*H*-imidazol-2-il]heptil}-ciclobutanamina  
Clorhidrato. Punto de fusión: 144-146°C.



**Ejemplo 85:** *N*-{(S)-ciclohexil[4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1*H*-imidazol-2-il]metil}ciclobutanamina

Base libre. Punto de fusión: a partir de 95°C.

**Ejemplo 86:** *N*-{(S)-ciclohexil{4-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-imidazol-2-il]metil}ciclobutanamina

Base libre. Espuma.

5 **Ejemplo 87:** *N*-{(S)-ciclohexil[4-(3-fluorofenil)-1*H*-imidazol-2-il]metil}-ciclobutanamina

Base libre. Punto de fusión: 172-176°C.

**Ejemplo 88:** (1*R*)-*N*-bencil-2-(1*H*-indol-3-il)-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)etanamina

Base libre. Punto de fusión: 100-102°C.

**Ejemplo 89:** (R,S)-2-(1*H*-indol-3-il)-1-(5-metil-4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)etanamina

10 Clorhidrato. Punto de fusión: 208-210°C.

**Ejemplo 90:** (1*R*)-1-(4,5-difenil-1*H*-imidazol-2-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etanamina

Clorhidrato. Punto de fusión: > 260°C.

**Ejemplo 91:** (R,S)-2-fenil-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)etanamina

Clorhidrato. Punto de fusión: 180-182°C.

15 **Ejemplo 92:** (R,S)-2-(1-metil-1*H*-indol-3-il)-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)etilamina

Clorhidrato. Punto de fusión: 110-114°C.

**Ejemplo 93:** (1*S*)-*N*-bencil-2-(1*H*-indol-3-il)-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)etanamina

Base libre. Punto de fusión: 118-120°C.

**Ejemplo 94:** (1*R*)-*N*-bencil-1-(4,5-difenil-1*H*-imidazol-2-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etanamina

20 Base libre. Punto de fusión: 146-148°C.

**Ejemplo 95:** (1*R*)-*N*-bencil-2-(1*H*-indol-3-il)-1-(5-metil-4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)etanamina

Base libre. Punto de fusión: 120-122°C.

**Ejemplo 96:** (1*R*)-2-(1*H*-indol-3-il)-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)-etilcarbamato de *terc*-butilo

Base libre. Punto de fusión: 208-210°C.

25 **Ejemplo 97:** (1*R*)-2-(1*H*-indol-3-il)-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)etanamina

Clorhidrato. El punto de fusión no se pudo medir (pasta).

**Ejemplo 98:** *N*-[(1*R*)-2-(1*H*-indol-3-il)-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)etil]benzamida

Base libre. Punto de fusión: 218-220°C.

**Ejemplo 99:** (1*R*)-2-(1*H*-indol-3-il)-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)etilcarbamato de bencilo

30 Base libre. Punto de fusión: 105-108°C.

**Ejemplo 100:** (1*R*)-*N*-bencil-2-(1*H*-indol-3-il)-1-(4-fenil-1,3-tiazol-2-il)etanamina

Base libre. Punto de fusión: 134-136°C.

**Ejemplo 101:** *N*-[(1*R*)-2-(1*H*-indol-3-il)-1-(4-fenil-1,3-tiazol-2-il)-etil]benzamida

Base libre. Punto de fusión: 108-110°C.

35 **Ejemplo 102:** (1*R*)-2-(1*H*-indol-3-il)-1-[4-(4-nitrofenil)-1*H*-imidazol-2-il]-etilcarbamato de *terc*-butilo

Base libre. Punto de fusión: 220-222°C.

**Ejemplo 103:** (4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo

Base libre. Punto de fusión: 170-172°C.

**Ejemplo 104:** (1-bencil-4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo

Base libre. Punto de fusión: 140-142°C.

5 **Ejemplo 105:** (R,S)-*N*-bencil-2-(6-fluoro-1*H*-indol-3-il)-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)etanamina

Base libre. Punto de fusión: 98-100°C.

**Ejemplo 106:** (1*R*)-2-(1*H*-indol-3-il)-1-[4-(4-nitrofenil)-1*H*-imidazol-2-il]etanamina

Clorhidrato. Punto de fusión: se vuelve pastoso hacia los 220°C.

**Ejemplo 107:** (1-bencil-4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)metanamina

10 Clorhidrato. Punto de fusión: 248-250°C.

**Ejemplo 108:** (1*R*)-2-(1*H*-indol-3-il)-*N*-(2-fenoxietil)-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)etanamina

Base libre. Punto de fusión: 94-96°C.

**Ejemplo 109:** (1*R*)-1-(4-*terc*-butil-1*H*-imidazol-2-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etilamina

Clorhidrato. Punto de fusión: 230-232°C.

15 **Ejemplo 110:** *N*-bencil(1-bencil-4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)metanamina

Base libre. Punto de fusión: 60-62°C.

**Ejemplo 111:** (1*R*)-2-(1-benzotien-3-il)-*N*-bencil-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)etanamina

Base libre. Punto de fusión: 152-154°C.

**Ejemplo 112:** (1*R*)-2-(1*H*-indol-3-il)-*N*-(2-fenoxietil)-1-(4-fenil-1,3-tiazol-2-il)etanamina

20 Base libre. Punto de fusión: 124-126°C.

**Ejemplo 113:** 1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)ciclohexilcarbamato de *terc*-butilo

Base libre. Punto de fusión: 170-172°C.

**Ejemplo 114:** (R,S)-2-(6-cloro-1*H*-indol-3-il)-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)etilcarbamato de *terc*-butilo

Base libre. Punto de fusión: 208-210°C.

25 **Ejemplo 115:** 1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)ciclohexanamina

Clorhidrato. Punto de fusión: 202-204°C.

**Ejemplo 116:** *N*-[(1*R*)-2-(1*H*-indol-3-il)-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)etil]-*N'*-fenilurea

Base libre. compuesto descrito en el documento de solicitud de patente PCT WO 99/64401.

**Ejemplo 117:** *N*-[(1*R*)-2-(1*H*-indol-3-il)-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)etil]benzocarboximidamida

30 Base libre. compuesto descrito en el documento de solicitud de patente PCT WO 99/64401.

**Ejemplo 118:** (1*R*)-*N*-(ciclohexilmetil)-2-(1*H*-indol-3-il)-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)etanamina

Base libre. compuesto descrito en el documento de solicitud de patente PCT WO 99/64401.

**Ejemplo 119:** (R,S)-*N*<sup>1</sup>-bencil-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)-1,5-pentanodiamina

Base libre. compuesto descrito en el documento de solicitud de patente PCT WO 99/64401.

35 **Ejemplo 120:** (R,S)-5-(bencilamino)-5-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)pentilcarbamato de *terc*-butilo

Base libre. compuesto descrito en el documento de solicitud de patente PCT WO 99/64401.

**Ejemplo 121:** *N-[(1R)-2-(1H-indol-3-il)-1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)etil]-4-metoxibenzocarboximidamida*

Base libre. compuesto descrito en el documento de solicitud de patente PCT WO 99/64401.

**Ejemplo 122:** *(R,S)-2-(6-cloro-1H-indol-3-il)-1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)etilamina*

Clorhidrato. Punto de fusión: 210-212°C.

5 **Ejemplo 123:** *N-bencil-1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)ciclohexanamina*

Base libre. Punto de fusión: 114-116°C.

**Ejemplo 124:** *(1R)-3-metil-1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)butilcarbamato de terc-butilo*

Base libre. Punto de fusión: 88-90°C.

**Ejemplo 125:** *(1R)-N-bencil-3-metil-1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-1-butanamina*

10 Base libre. Punto de fusión: 134-135°C.

**Ejemplo 126:** *(R,S)-fenil(4-fenil-1H-imidazol-2-il)metilcarbamato de terc-butilo*

Base libre. Punto de fusión: 134-136°C.

**Ejemplo 127:** *1-metil-1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)etilcarbamato de terc-butilo*

Base libre. Punto de fusión: 130-132°C.

15 **Ejemplo 128:** *(R,S)-fenil(4-fenil-1H-imidazol-2-il)metilamina*

Clorhidrato. El punto de fusión no se pudo medir (pasta).

**Ejemplo 129:** *(1R)-3-fenil-1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)propilcarbamato de terc-butilo*

Base libre. Punto de fusión: 72-74°C.

**Ejemplo 130:** *(1R)-2-ciclohexil-1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)etilcarbamato de terc-butilo*

20 Base libre. Punto de fusión: 184-185°C.

**Ejemplo 131:** *(1R)-3-fenil-1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-1-propanamina*

Clorhidrato. Punto de fusión: 174-176°C.

**Ejemplo 132:** *(1R)-2-ciclohexil-1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)etanamina*

Clorhidrato. Punto de fusión: 196-198°C.

25 **Ejemplo 133:** *(R,S)-N-bencil(fenil)(4-fenil-1H-imidazol-2-il)metanamina*

Base libre. Punto de fusión: 144-146°C.

**Ejemplo 134:** *(1R)-N-bencil-2-ciclohexil-1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)etanamina*

Base libre. Punto de fusión: 52-54°C.

**Ejemplo 135:** *(1R)-N-bencil-3-fenil-1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-1-propanamina*

30 Base libre. Punto de fusión: 142-144°C.

**Ejemplo 136:** *(R,S)-N-{5,5,5-trifluoro-1-[4-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-2-il]pentil}ciclohexanamina*

Base libre. Punto de fusión: 220°C.

**Ejemplo 137:** *4-(2-[[terc-butoxicarbonil]amino]metil)-1H-imidazol-4-il)-1,1'-bifenilo*

Base libre. Punto de fusión: 100-102°C.

35 **Ejemplo 138:** *N-[(S)-ciclohexil[4-(4-metilsulfonilfenil)-1H-imidazol-2-il]metil]ciclohexanamina*

Base libre. Punto de fusión: 152-154°C.

**Ejemplo 139:** *N*-bencil-2-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)-2-propanamina

Base libre. Punto de fusión: 136-138°C.

**Ejemplo 140:** 4-(1-bencil-2-[[*tert*-butoxicarbonil]amino]metil)-1*H*-imidazol-4-il)-1,1'-bifenilo

Base libre. Punto de fusión: 167-169°C.

5 **Ejemplo 141:** (4-[1,1'-bifenil]-4-il-1*H*-imidazol-2-il)metanamina

Clorhidrato. Punto de fusión: 240-242°C.

**Ejemplo 142:** (R,S) 1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)heptilamina

Clorhidrato. Punto de fusión: 131-134°C.

**Ejemplo 143:** (1-bencil-4-[1,1'-bifenil]-4-il-1*H*-imidazol-2-il)metanamina

10 Clorhidrato. Punto de fusión: 170-174°C.

**Ejemplo 144:** *N,N* dibencil(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1*H*-imidazol-2-il)metanamina

Base libre. Punto de fusión: 70-74°C.

**Ejemplo 145:** (R,S)-*N*-bencil-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)-1-heptanamina

Base libre. Punto de fusión: 160-162°C.

15 **Ejemplo 146:** 4-(2-[[*tert*-butoaricarbonil]amino]metil)-1-metil-1*H*-imidazol-4-il)-1,1'-bifenilo

Base libre. Punto de fusión: 208-210°C.

**Ejemplo 147:** (1*S*)-1-(4,5-difenil-1*H*-imidazol-2-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etilcarbamato de *tert*-butilo

Base libre. Punto de fusión: 142-143°C.

**Ejemplo 148:** (1*R*)-2-(1*H*-indol-3-il)-(1-metil-4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)etilcarbamato de *tert*-butilo

20 Base libre. Punto de fusión: 96-100°C.

**Ejemplo 149:** 4-(2-[[*tert*-butoxicarbonil](metil)amino]metil)-1*H*-imidazol-4-il)-1,1'-bifenilo

Base libre. Punto de fusión: 72-74°C.

**Ejemplo 150:** 4-(2-((1*R*)-1-[[*tert*-butoxicarbonil]amino]-2-ciclohexiletil)-1*H*-imidazol-4-il)-1,1'-bifenilo

Base libre. Punto de fusión: 112-114°C.

25 **Ejemplo 151:** (1*R*)-2-(1*H*-indol-3-il)-1-(1-metil-4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)etanamina

Clorhidrato. Punto de fusión: 206-210°C.

**Ejemplo 152:** 4-(2-{2-[[*tert*-butoxicarbonil]amino]etil}-1*H*imidazol-4-il)-1,1'-bifenilo

Base libre. Punto de fusión: 140-142°C.

**Ejemplo 153:** metil[[5-metil-4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)metil]carbamato de *tert*-butilo

30 Base libre. Punto de fusión: 70-72°C.

**Ejemplo 154:** (1*R*)-1-(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1*H*-imidazol-2-il)-2-ciclohexiletanamina

Clorhidrato. Punto de fusión: 178-180°C.

**Ejemplo 155:** (4-[1,1'-bifenil]-4-il-1*H*-imidazol-2-il)*N*-metilmetanamina

Clorhidrato. Punto de fusión: 218-220°C.

35 **Ejemplo 156:** (4,5-difenil-1*H*-imidazol-2-il)metil(metil)carbamato de *tert*-butilo

Base libre. Punto de fusión: 170-172°C.

- Ejemplo 157:** (4,5-difenil-1*H*-imidazol-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo  
Base libre. Punto de fusión: 144-146°C.
- Ejemplo 158:** *N*-metil-(5-metil-4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)metanamina  
Clorhidrato. Punto de fusión: 218-220°C.
- 5 **Ejemplo 159:** (R,S)-*N,N*-dibencil-1-(1-bencil-4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)-1-heptanamina  
Clorhidrato. Punto de fusión: 130-132°C.
- Ejemplo 160:** (4,5-difenil-1*H*-imidazol-2-il)metanamina  
Clorhidrato. Punto de fusión: 210-212°C.
- Ejemplo 161:** 2-(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1*H*-imidazol-2-il)etanamina  
10 Clorhidrato. Punto de fusión: 228-230°C.
- Ejemplo 162:** (4,5-difenil-1*H*-imidazol-2-il)-*N*-metilmetanamina  
Clorhidrato. Punto de fusión: 198-200°C.
- Ejemplo 163:** *N*-bencil(4,5-difenil-1*H*-imidazol-2-il)metanamina  
Base libre. Punto de fusión: 160-162°C.
- 15 **Ejemplo 164:** *N*-bencil-2-(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1*H*-imidazol-2-il)etanamina  
Base libre. Punto de fusión: 174-176°C.
- Ejemplo 165:** 4-(2-[[bencil(*terc*-butoxicarbonil)amino]metil]-1*H*-imidazol-4-il)-1,1'-bifenilo  
Base libre. Punto de fusión: 130-132°C.
- Ejemplo 166:** (1*R*)-1-(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1*H*-imidazol-2-il)-3-fenil-1-propanamina  
20 Clorhidrato. Punto de fusión: 215-218°C.
- Ejemplo 167:** 4-(2-[(1*R*)-1-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-3-fenilpropil]-1*H*-imidazol-4-il)-1,1'-bifenilo  
Base libre. Punto de fusión: 154-156°C.
- Ejemplo 168:** *N*-bencil(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1*H*-imidazol-2-il)metanamina  
Clorhidrato. Punto de fusión: > 250°C.
- 25 **Ejemplo 169:** (1*R*)-*N*-bencil-1-(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1*H*-imidazol-2-il)-2-ciclohexiletanamina  
Base libre. Punto de fusión: 233-238°C.
- Ejemplo 170:** (1*R*)-*N*-bencil-1-(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1*H*-imidazol-2-il)-3-fenil-1-propanamina  
Base libre. Punto de fusión: 210-213°C.
- Ejemplo 171:** 4-(2-{3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]propil}-1*H*-imidazol-4-il)-1,1'-bifenilo  
30 Base libre. Punto de fusión: 145-146°C.
- Ejemplo 172:** 4-[2-(2-[[(*terc*-butilamino)carbotoil]amino)etil]-1*H*-imidazol-4-il)-1,1'-bifenilo  
Base libre. Punto de fusión: 98-99°C.
- Ejemplo 173:** 6-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)hexilcarbamato de *terc*-butilo  
Base libre. El punto de fusión no se pudo medir (pasta).
- 35 **Ejemplo 174:** (R,S)-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)pentilcarbamato de *terc*-butilo  
Base libre. Punto de fusión: 126°C.

- Ejemplo 175:** (R,S)-1-(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1*H*-imidazol-2-il)-1-pentanamina  
Clorhidrato. Punto de fusión: 197-200°C.
- Ejemplo 176:** *N*-[2-(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1*H*-imidazol-2-il)etil]-1-hexanamina  
Base libre. Punto de fusión: 152-154°C.
- 5 **Ejemplo 177:** 4-[2-(2-[[*terc*-butilamino)carbonil]amino)etil]-1*H*-imidazol-4-il]-1,1'-bifenilo  
Base libre. Punto de fusión: 195-196°C.
- Ejemplo 178:** *N*-bencil-3-(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1*H*-imidazol-2-il)-1-propanamina  
Base libre. Punto de fusión: 254-256°C.
- Ejemplo 179:** 3-(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1*H*-imidazol-2-il)-1-propanamina  
10 Clorhidrato. Punto de fusión: > 260°C.
- Ejemplo 180:** 6-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)hexilamina  
Clorhidrato. Punto de fusión: 244-246°C.
- Ejemplo 181:** (R,S)-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)pentilamina  
Clorhidrato. Punto de fusión: 178-180°C.
- 15 **Ejemplo 182:** (RS)-1-[4-(4-metilfenil)-1*H*-imidazol-2-il]heptilcarbamato de *terc*-butilo  
Base libre. Punto de fusión: 77-80°C.
- Ejemplo 183:** (R,S)-1-[4-(2-metoxifenil)-1*H*-imidazol-2-il]heptilcarbamato de *terc*-butilo  
Base libre. Punto de fusión: 64-65°C.
- Ejemplo 184:** (R,S)-1-[4-(4-metilfenil)-1*H*-imidazol-2-il]-1-heptanamina  
20 Clorhidrato. Punto de fusión: 157-160°C.
- Ejemplo 185:** (R,S)-1-[4-(2-metoxifenil)-1*H*-imidazol-2-il]heptilamina  
Clorhidrato. Punto de fusión: 238-240°C.
- Ejemplo 186:** (R,S)-*N*-bencil-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)-1-pentanamina  
Base libre. Punto de fusión: 200-202°C.
- 25 **Ejemplo 187:** (R,S)-1-[4-(4-metoxifenil)-1*H*-imidazol-2-il]heptilcarbamato de *terc*-butilo  
Base libre. Punto de fusión: 125-127°C.
- Ejemplo 188:** (RS)-1-(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1*H*-imidazol-2-il)-1-heptanamina  
Clorhidrato. Punto de fusión: 182-184°C.
- Ejemplo 189:** (RS)-1-[4-(3-bromofenil)-1*H*-imidazol-2-il]heptilcarbamato de *terc*-butilo  
30 Base libre. Punto de fusión: 141-143°C.
- Ejemplo 190:** (R,S)-1-[4-(4-metoxifenil)-1*H*-imidazol-2-il]heptilamina  
Clorhidrato. Punto de fusión: 231-232°C.
- Ejemplo 191:** (R,S)-1-[4-(3-bromofenil)-1*H*-imidazol-2-il]-1-heptanamina  
Clorhidrato. Punto de fusión: 230-231°C.
- 35 **Ejemplo 192:** (R,S)-4-(2-{1-[[*terc*-butoxicarbonil]amino]heptil}-1*H*-imidazol-4-il)-1,1'-bifenilo  
Base libre. Punto de fusión: 142-144°C.

**Ejemplo 193:** (R,S)-*N*-bencil-1-[4-(3-bromofenil)-1*H*-imidazol-2-il]-1-heptanamina

Acetato. Punto de fusión: 115-116°C.

**Ejemplo 194:** 4-(2-((1*S*)-1-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]propil)-1*H*-imidazol-4-il)-1,1'-bifenilo

Base libre. Punto de fusión: 138-140°C.

5 **Ejemplo 195:** (R,S)-*N*-bencil-1-(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1*H*-imidazol-2-il)-1-heptanamina

Base libre. Punto de fusión: 100-102°C.

**Ejemplo 196:** (1*S*)-1-(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1*H*-imidazol-2-il)-1-propanamina

Clorhidrato. Punto de fusión: > 250°C.

**Ejemplo 197:** (1*S*)-1-(4,5-difenil-1*H*-imidazol-2-il)propilcarbamato de *terc*-butilo

10 Base libre. Punto de fusión: 136-138°C.

**Ejemplo 198:** (1*S*)-*N*-bencil-1-(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1*H*-imidazol-2-il)-1-propanamina

Base libre. Punto de fusión: 220-222°C.

**Ejemplo 199:** (1*S*)-1-(4,5-difenil-1*H*-imidazol-2-il)-1-propanamina

Clorhidrato. Punto de fusión: 224-226°C.

15 **Ejemplo 200:** (R,S)-*N*-bencil-1-[4-(4-metilfenil)-1*H*-imidazol-2-il]-1-heptanamina

Clorhidrato. Punto de fusión: 185-188°C.

**Ejemplo 201:** (R,S)-*N*-bencil-1-[4-(2-metoxifenil)-1*H*-imidazol-2-il]-1-heptanamina

Base libre. Punto de fusión: 155-157°C.

**Ejemplo 202:** (R,S)-*N*-bencil-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)-1-hexanamina

20 Base libre. Punto de fusión: 192-194°C.

**Ejemplo 203:** 4-[2-(2-[(neopentiloxi)carbonil]amino)etil]-1*H*-imidazol-4-il]-1,1'-bifenilo

Base libre. Punto de fusión: 162-164°C.

**Ejemplo 204:** (1*S*)-*N*-bencil-1-(4,5-difenil-1*H*-imidazol-2-il)-1-propanamina

Base libre. Punto de fusión: 182-184°C.

25 **Ejemplo 205:** (R,S)-4-[2-(1-aminoheptil)-1*H*-imidazol-4-il]benzotrilo

Clorhidrato. Punto de fusión: 218-220°C.

**Ejemplo 206:** (R,S)-1-[4-(4-bromofenil)-1*H*-imidazol-2-il]-1-heptanamina

Base libre. Punto de fusión: a partir de 126°C.

**Ejemplo 207:** (1*R*)-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)butilcarbamato de *terc*-butilo

30 Base libre. Punto de fusión: 156-158°C.

**Ejemplo 208:** 4-(2-((1*R*)-1-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]butil)-1*H*-imidazol-4-il)-1,1'-bifenilo

Base libre. Punto de fusión: 145,6°C.

**Ejemplo 209:** (1*R*)-1-(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1*H*-imidazol-2-il)-1-butanamina

Clorhidrato. Punto de fusión: 155,4°C.

35 **Ejemplo 210:** (R,S)-4-[2-(1-aminoheptil)-1*H*-imidazol-4-il]-2,6-di(*terc*-butil)-fenol

Clorhidrato. Punto de fusión: 204-206°C.

**Ejemplo 211: (1R)-1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-1-butanamina**

Clorhidrato. Punto de fusión: 182-184°C.

**Ejemplo 212: (R,S)-N-bencil-1-[4-(4-bromofenil)-1H-imidazol-2-il]-1-heptanamina**

Base libre. Punto de fusión: se vuelve pastoso a partir de 130°C.

5 **Ejemplo 213: (1R)-N-bencil-1-(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1H-imidazol-2-il)-1-butanamina**

Base libre. Punto de fusión: 78,6°C.

**Ejemplo 214: (1R)-N-bencil-1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-1-butanamina**

Base libre. Punto de fusión: 218-220°C.

**Ejemplo 215: (R,S)-N-(3-clorobencil)-1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-1-heptanamina**

10 Base libre. El punto de fusión no se pudo medir (pasta).

**Ejemplo 216: (R,S)-N-bencil-1-[4-(3-metoxifenil)-1H-imidazol-2-il]-1-heptanamina**

Base libre. Punto de fusión: 141-142°C.

**Ejemplo 217: (R,S)-4-{2-[1-(bencilamino)heptil]-1H-imidazol-4-il}benzocitrilo**

Base libre. Punto de fusión: 188-189°C.

15 **Ejemplo 218: (R,S)-4-[2-(1-aminoheptil)-1H-imidazol-4-il]-N,N-dietilanilina**

Clorhidrato. Punto de fusión: 192°C.

**Ejemplo 219: (1R)-1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)etanamina**

Clorhidrato. Punto de fusión: 178-181°C.

**Ejemplo 220: (R,S)-1-[4-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-2-il]-1-heptanamina**

20 Clorhidrato. Punto de fusión: 148-150°C.

**Ejemplo 221: (R,S)-1-[4-(2-clorofenil)-1H-imidazol-2-il]-1-heptanamina**

Clorhidrato. Punto de fusión: 138-140°C.

**Ejemplo 222: N-[(1S)-1-(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1H-imidazol-2-il)propil]-1-butanamina**

Base libre. El punto de fusión no se pudo medir (pasta).

25 **Ejemplo 223: (1R)-N-bencil-1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)etanamina**

Base libre. El punto de fusión no se pudo medir (pasta).

**Ejemplo 224: (RS)-N-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)heptil]-N-propilamina**

Base libre. Punto de fusión: 94-98°C.

**Ejemplo 225: (R,S)-N-bencil-1-[4-(3-metoxifenil)-1H-imidazol-2-il]-1-heptanamina**

30 Clorhidrato. Punto de fusión: a partir de 120°C.

**Ejemplo 226: (R,S)-4-{2-[1-(bencilamino)heptil]-1H-imidazol-4-il}benzocitrilo**

Clorhidrato. Punto de fusión: a partir de 185°C.

**Ejemplo 227: (R,S)-N-(4-metoxibencil)-1-(4-fenil-1-imidazol-2-il)-1-heptanamina**

Base libre. Punto de fusión: 126-128°C.

35 **Ejemplo 228: (R,S)-N-bencil-1-[4-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-2-il]-1-heptanamina**

Clorhidrato. Punto de fusión: a partir de 110°C.



- Ejemplo 229:** (R,S)-*N*-bencil-1-[4-(2-clorofenil)-1*H*-imidazol-2-il]-1-heptanamina  
Clorhidrato. Punto de fusión: a partir de 90°C.
- Ejemplo 230:** (R,S)-*N*-bencil-*N*-(1-{4-[4-(dietilamino)fenil]-1*H*-imidazol-2-il]heptil)amina  
Clorhidrato. Punto de fusión: 170°C.
- 5 **Ejemplo 231:** (R,S)-1-[4-(3,4-diclorofenil)-1*H*-imidazol-2-il]-1-heptanamina  
Clorhidrato. Punto de fusión: 148-150°C.
- Ejemplo 232:** (R,S)-1-[4-(3-bromofenil)-1*H*-imidazol-2-il]-5-metilhexilcarbamato de *tert*-butilo  
Base libre. Punto de fusión: 134-136°C.
- Ejemplo 233:** (R,S)-1-[4-(3-bromofenil)-1*H*-imidazol-2-il]-5-metil-1-hexanamina  
10 Clorhidrato. Punto de fusión: 200-202°C.
- Ejemplo 234:** (R,S)-*N*-isobutil-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)-1-heptanamina  
Acetato. Punto de fusión: 70-72°C.
- Ejemplo 235:** (R,S)-*N*-bencil-1-[4-(3-bromofenil)-1*H*-imidazol-2-il]-5-metil-1-hexanamina  
Base libre. Punto de fusión: 92-94°C.
- 15 **Ejemplo 236:** (R,S)-*N*-bencil-1-[4-(4-metoxifenil)-1*H*-imidazol-2-il]-1-heptanamina  
Base libre. Aceite.
- Ejemplo 237:** 4-[2-(2-[[benciloxi]carbonil]amino)etil]-1*H*-imidazol-4-il]-1,1'-bifenilo  
Base libre. Punto de fusión: 134-136°C.
- Ejemplo 238:** 4-(2-{1-[(butoxicarbonil)amino]-1-metiletil}-1*H*-imidazol-4-il)1,1'-bifenilo  
20 Base libre. Punto de fusión: 170-172°C.
- Ejemplo 239:** 4-(2-{2-[(isobutoxicarbonil)amino]etil}-1*H*-imidazol-4-il)-1,1'-bifenilo  
Base libre. Punto de fusión: 134-135°C.
- Ejemplo 240:** (R,S)-*N*-[1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)heptil]ciclobutanamina  
Base libre. Punto de fusión: 148-150°C.
- 25 **Ejemplo 241:** 4-(2-((1*S*)-1-[(butoxicarbonil)amino]etil)-1*H*-imidazol-4-il)-1,1'-bifenilo  
Base libre. Punto de fusión: 118-122°C.
- Ejemplo 242:** 4-(2-((1*R*)-1-[(butoxicarbonil)amino]etil)-1*H*-imidazol-4-il)-1,1'-bifenilo  
Base libre. Punto de fusión: 114-116°C.
- Ejemplo 243:** *N*-[(*S*)-ciclohexil(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)metil]-ciclohexanamina  
30 Base libre. Punto de fusión: 240-242°C.
- Ejemplo 244:** 4-(2-{2-[(metoxicarbonil)amino]etil}-1*H*-imidazol-4-il)-1,1'-bifenilo  
Base libre. Punto de fusión: 177,2°C.
- Ejemplo 245:** 4-(2-{2-[(propoxicarbonil)amino]etil}-1*H*-imidazol-4-il)-1,1'-bifenilo  
Base libre. Punto de fusión: 141,2°C.
- 35 **Ejemplo 246:** 4-(2-{2-[(etoxicarbonil)amino]etil}-1*H*-imidazol-4-il)-1,1'-bifenilo  
Base libre. Punto de fusión: 132,5°C.

- Ejemplo 247:** 4-[2-(1-[[benciloxi]carbonil]amino)-1-metiletil]-1*H*-imidazol-4-il]-1,1'-bifenilo  
Base libre. Punto de fusión: 148-152°C.
- Ejemplo 248:** (R,S)-*N*-isopropil-*N*-[1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)]heptil]amina  
Base libre. Punto de fusión: 114-116°C.
- 5 **Ejemplo 249:** *N*-[2-(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1*H*-imidazol-2-il)etil]-ciclohexanamina  
Base libre. Punto de fusión: 207-210°C.
- Ejemplo 250:** (R,S)-*N*-{1-[4-(3,4-diclorofenil)-1*H*-imidazol-2-il]heptil}-ciclohexanamina  
Clorhidrato. Punto de fusión: 194°C.
- Ejemplo 251:** 2-[4-(4-fluorofenil)-1*H*-imidazol-2-il]etilcarbamato de butilo  
10 Base libre. Punto de fusión: 87°C.
- Ejemplo 252:** (R,S)-*N*-[1-(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1*H*-imidazol-2-il)]heptil]-ciclohexanamina  
Clorhidrato. Punto de fusión: 168-170°C.
- Ejemplo 253:** (R,S)-2-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)-1-[4-(4-fluorofenil)-1*H*-imidazol-2-il]etilamina  
Clorhidrato. Punto de fusión: 220-222°C.
- 15 **Ejemplo 254:** *N*-{[4-(3-bromofenil)-1*H*-imidazol-2-il]metil}ciclohexanamina  
Base libre. Punto de fusión: 202-204°C.
- Ejemplo 255:** 2-(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1*H*-imidazol-2-il)etilcarbamato de hexilo  
Base libre. Punto de fusión: 116,5-116,8°C.
- Ejemplo 256:** (R,S)-{2-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)-1-[4-(4-fluorofenil)-1*H*-imidazol-2-il]etil}ciclobutanamina  
20 Clorhidrato. Punto de fusión: 180-190°C.
- Ejemplo 257:** (R,S)-*N*-{1-[4-(4-fluorofenil)-1*H*-imidazol-2-il]-4-metilpentil}-ciclohexanamina  
Clorhidrato. Punto de fusión: 230-232°C.
- Ejemplo 258:** (S)-ciclohexil[4-(3,4-difluorofenil)-1*H*-imidazol-2-il]-metanamina  
Clorhidrato. Punto de fusión: 222-223°C.
- 25 **Ejemplo 259:** (S)-ciclohexil[4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1*H*-imidazol-2-il]-metanamina  
Clorhidrato. Punto de fusión: 225-227°C.
- Ejemplo 260:** (R,S)-ciclopropil[4-(4-fluorofenil)-1*H*-imidazol-2-il]-metanamina  
Clorhidrato. Punto de fusión: 230-232°C.
- Ejemplo 261:** *N*-{(S)-ciclohexil[4-(4-fluorofenil)-1*H*-imidazol-2-il]metil}-2-propanamina  
30 Base libre. Punto de fusión: 210-212°C.
- Ejemplo 262:** *N*-{(S)-ciclohexil[4-(3,4-difluorofenil)-1*H*-imidazol-2-il]metil}ciclobutanamina  
Base libre. Punto de fusión: 200-202°C.
- Ejemplo 263:** (R,S) *N*-(ciclohexilmetil)-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)-1-heptanamina  
Clorhidrato. Punto de fusión: 142-144°C.
- 35 **Ejemplo 264:** *N*-{(S)-ciclohexil[4-(4-fluorofenil)-1*H*-imidazol-2-il]metil}ciclohexanamina  
Clorhidrato. Punto de fusión: > 250°C.

- Ejemplo 265:** (S)-ciclohexil-N-(ciclohexilmetil)(4-fenil-1H-imidazol-2-il)metanamina  
Clorhidrato. Punto de fusión: 180-182°C.
- Ejemplo 266:** (R,S)-N-{ciclopropil[4-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-2-il]metil}ciclohexanamina  
Clorhidrato. El punto de fusión no se pudo medir (pasta).
- 5 **Ejemplo 267:** (S)-ciclohexil-N-(ciclopropilmetil)(4-fenil-1H-imidazol-2-il)metanamina  
Clorhidrato. Punto de fusión: 151-152°C.
- Ejemplo 268:** 2-[4-(4-ciclohexilfenil)-1H-imidazol-2-il]etilcarbamato de butilo  
Base libre. Punto de fusión: 138,4°C.
- Ejemplo 269:** 4-[2-(2-[[ciclohexiloxi]carbonil]amino)etil]-1H-imidazol-4-il]-1,1'-bifenilo  
10 Base libre. Punto de fusión: 150°C.
- Ejemplo 270:** N-(S)-ciclohexil{4-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-imidazol-2-il} metilciclobutanamina  
Base libre. Punto de fusión: 136-140°C.
- Ejemplo 271:** 4-[2-(2-[[ciclohexiloxi]carbonil]amino)etil]-1H-imidazol-4-il]-1,1'-bifenilo  
Base libre. Punto de fusión: 140,5°C.
- 15 **Ejemplo 272:** (R,S)-N-{1-[4-(3-bromofenil)-2H-imidazol-2-il]-5-metilhexil}-ciclohexanamina  
Clorhidrato. Punto de fusión: 216,7°C.
- Ejemplo 273:** (S)-ciclohexil-N-(ciclopropilmetil)[4-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-2-il]-metanamina  
Clorhidrato. Punto de fusión: 221,4°C.
- Ejemplo 274:** (R,S)-N-{ciclopropil[4-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-2-il]metil}ciclobutanamina  
20 Base libre. Punto de fusión: 146-148°C.
- Ejemplo 275:** N-{(S)-ciclohexil[4-(4-ciclohexilfenil)-1H-imidazol-2-il]metil}-ciclobutanamina  
Clorhidrato. Punto de fusión: 190-192°C.
- Ejemplo 276:** N-[(1R)-1-[4-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-2-il]-2-metilpropil]-ciclohexanamina  
Base libre. Punto de fusión: 224-226°C.
- 25 **Ejemplo 277:** N-[(S)-ciclohexil{4-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-2-il]metil}ciclobutanamina  
Acetato. Punto de fusión: a partir de 130°C.
- Ejemplo 278:** 2-[4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1H-imidazol-2-il]etilcarbamato de butilo  
Base libre. Goma.
- Ejemplo 279:** N-[(S)-ciclohexil[4-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]metil]ciclohexanamina  
30 Clorhidrato. Punto de fusión: 190-194°C.
- Ejemplo 280:** 2-(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1H-imidazol-2-il)etilcarbamato de ciclohexilmetilo  
Base libre. Punto de fusión: 132-134°C.
- Ejemplo 281:** 4-bromo-4'-(2-[2-[(butoxicarbonil)amino]etil]-1H-imidazol-4-il)-1,1'-bifenilo  
Base libre. Punto de fusión: 166°C.
- 35 **Ejemplo 282:** N-[(S)-ciclohexil{4-metiltofenil}-1H-imidazol-2-il]metil}ciclohexanamina  
Base libre. Punto de fusión: 96-98°C.

- Ejemplo 283:** *N*-{(S)-ciclohexil[4-(4-fluorofenil)-1*H*-imidazol-2-il]metil}-ciclohexanamina  
Base libre. Punto de fusión: 260-262°C.
- Ejemplo 284:** *N*-[(S)-{4-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-1*H*-imidazol-2-il}(ciclohexil)metil]ciclohexanamina  
Base libre. Punto de fusión: 180-182°C.
- 5 **Ejemplo 285:** 2-(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1*H*-imidazol-2-il)etilcarbamato de ciclobutilmetilo  
Base libre. Punto de fusión: 144-145°C.
- Ejemplo 286:** 2-[4-(4-fluorofenil)-1*H*-imidazol-2-il]etilcarbamato de ciclobutilmetilo  
Base libre. Punto de fusión: 149-150°C.
- Ejemplo 287:** *N*-{(S)-ciclohexil[4-(3,4-difluorofenil)-1*H*-imidazol-2-il]metil}ciclohexanamina  
10 Base libre. Punto de fusión: 182,3°C.
- Ejemplo 288:** 4-[2-(2-[(2-metoxietoxi)carbonil]amino)etil]-1*H*-imidazol-4-il]-1,1'-bifenilo  
Base libre. Punto de fusión: 123,3°C.
- Ejemplo 289:** (S)-1-[4-(3-bromofenil)-1*H*-imidazol-2-il]-1-ciclohexil-*N*-(ciclohexilmetil)metanamina  
Base libre. Punto de fusión: 134,3°C.
- 15 **Ejemplo 290:** 4-2-[(S)-ciclohexil[(ciclohexilmetil)amino]metil]-1*H*-imidazol-4-il)-*N,N*-dietilanilina  
Clorhidrato. Punto de fusión: 204-206°C.
- Ejemplo 291:** 2,6-di*terc*-butil-4-(2-[(S)-ciclohexil[(ciclohexilmetil)amino]-metil]-1*H*-imidazol-4-il)fenol  
Clorhidrato. Punto de fusión: 254,6°C.
- Ejemplo 292:** 4-{2-[(S)-ciclohexil(ciclohexilamino)metil]-1*H*-imidazol-4-il}-*N,N*-dietilanilina  
20 Clorhidrato. Punto de fusión: 204-210°C.
- Ejemplo 293:** (S)-1-ciclohexil-*N*-(ciclohexilmetil)-1-[4-(4-fluorofenil)-1*H*-imidazol-2-il]metanamina  
Base libre. Punto de fusión: 184,8°C.
- Ejemplo 294:** 2-[4-(4-*terc*-butilfenil)-1*H*-imidazol-2-il]etilcarbamato de butilo  
Base libre. Punto de fusión: 106-108°C.
- 25 **Ejemplo 295:** (S)-1-ciclohexil-*N*-(ciclohexilmetil)-1-[4-(4-fluorofenil)-1*H*-imidazol-2-il]metanamina  
Clorhidrato. Punto de fusión: 190-192°C.
- Ejemplo 296:** *N*-{(S)-ciclohexil{4-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-imidazol-2-il]metil}ciclohexanamina  
Clorhidrato. Punto de fusión: 214,1°C.
- Ejemplo 297:** *N*-[(S)-[4-(3-bromofenil)-1*H*-imidazol-2-il](ciclohexil)metil]-ciclohexanamina  
30 Clorhidrato. Punto de fusión: 230,4°C.
- Ejemplo 298:** *N*-{(S)-ciclohexil{4-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-imidazol-2-il]metil}ciclohexanamina  
Base libre.
- Ejemplo 299:** 2-[4-(4-bromofenil)-1*H*-imidazol-2-il]etilcarbamato de butilo  
Base libre. Punto de fusión: 99-100°C.
- 35 **Ejemplo 300:** 2-{4-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-imidazol-2-il}etilcarbamato de butilo  
Base libre. Punto de fusión: 104-105°C.

- Ejemplo 301:** *N*-{(S)-ciclohexil[4-(4-fluorofenil)-1*H*-imidazol-2-il]metil}cicloheptanamina  
Base libre. Punto de fusión: 140-142°C.
- Ejemplo 302:** 2-[4-(4-*terc*-butilfenil)-1*H*-imidazol-2-il]etilcarbamato de ciclohexilmetilo  
Base libre. Punto de fusión: 104-106°C.
- 5 **Ejemplo 303:** 2-[4-(4'-bromo-1,1'-bifenil-4-il)-1*H*-imidazol-2-il]etilcarbamato de ciclohexilmetilo  
Base libre. Punto de fusión: 130-132°C.
- Ejemplo 304:** -*N*-{(S)-ciclohexil{4-[3-(trifluorometil)fenil]-1*H*-imidazol-2-il]metil}ciclohexanamina  
Base libre. Punto de fusión: 186-188°C.
- Ejemplo 305:** (S)-1-ciclohexil-*N*-(ciclohexilmetil)-1-[4-[3-(trifluorometil)-fenil]-1*H*-imidazol-2-il]metanamina  
10 Base libre. Punto de fusión: 143,9°C.
- Ejemplo 306:** (S)-1-[4-(3-bromofenil)-1*H*-imidazol-2-il]-1-ciclohexil-*N*-(ciclohexilmetil)metanamina  
Clorhidrato. Punto de fusión: 206,3°C.
- Ejemplo 307:** (S)-1-ciclohexil-*N*-(ciclohexilmetil)-1-[4-[3-(trifluorometil)-fenil]-1*H*-imidazol-2-il]metanamina  
Clorhidrato. Punto de fusión: 198-200°C.
- 15 **Ejemplo 308:** (1*R*)-2-ciclohexil-1-[4-(4-fluorofenil)-1*H*-imidazol-2-il]etanamina  
Clorhidrato. Punto de fusión: 148-149°C.
- Ejemplo 309:** *N*-{(1*R*)-2-ciclohexil-1-[4-(4-fluorofenil)-1*H*-imidazol-2-il]etil}ciclohexanamina  
Base libre. Punto de fusión: 217-218°C.
- Ejemplo 310:** 4-{2-[(S)-amino(ciclohexil)metil]-1*H*-imidazol-4-il}-*N,N*-dietilanilina  
20 Clorhidrato. Punto de fusión: 216-217°C.
- Ejemplo 311:** (S)-1-ciclohexil-1-[4-(3-fluorofenil)-1*H*-imidazol-2-il]metanamina  
Clorhidrato. Punto de fusión: 238-241°C.
- Ejemplo 312:** (S)-1-ciclohexil-*N*-(ciclohexilmetil)-1-[4-(3-fluorofenil)-1*H*-imidazol-2-il]metanamina  
Clorhidrato. Punto de fusión: 180-186°C.
- 25 **Ejemplo 313:** 2-[4-(4-pirrolidin-1-ilfenil)-1*H*-imidazol-2-il]etilcarbamato de butilo  
Base libre. Punto de fusión: 125°C.
- Ejemplo 314:** *N*-{(S)-ciclohexil[4-(3-fluorofenil)-1*H*-imidazol-2-il] metil}ciclohexanamina  
Clorhidrato. Punto de fusión: 213,9°C.
- Ejemplo 315:** *N*-{(1*R*)-2-ciclohexil-1-[4-(4-fluorofenil)-1*H*-imidazol-2-il]etil}ciclohexanamina  
30 Clorhidrato. Punto de fusión: se descompone a partir de 250°C.
- Ejemplo 316:** 4-{2-[(S)-amino(ciclohexil)metil]-1-imidazol-4-il}-2,6-*di**terc*-butilfenol  
Clorhidrato. Punto de fusión: 222-228°C.
- Ejemplo 317:** 2-[4-(4-pirrolidin-1-ilfenil)-1*H*-imidazol-2-il]etilcarbamato de butilo  
Clorhidrato. Punto de fusión: 165-166°C.
- 35 **Ejemplo 318:** (R)-1-ciclohexil-*N*-(ciclohexilmetil)-1-[4-(4-fluorofenil)-1*H*-imidazol-2-il]metanamina  
Clorhidrato. Punto de fusión: 188,2°C.

**Ejemplo 319: 2,6-diterc-butil-4-[4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il]fenol**

5 El compuesto del ejemplo 319 se puede obtener según un protocolo análogo al descrito para el compuesto del ejemplo 38, etapa E, del documento de solicitud de patente PCT WO 99/09829, excepto el hecho de que el bromopiruvato de etilo sustituye al 3-cloroacetoacetato en la etapa 38.C y que el hidruro de diisobutilaluminio sustituye al hidruro de litio y aluminio en la etapa 38.E.

Alternativamente, este compuesto también se puede obtener según el procedimiento descrito en J. Med. Chem. (1996), 39, 237-245. Sólido blanco. Punto de fusión: 123-124°C.

**Ejemplo 320: Clorhidrato de meta-[4-(2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-1,3-tiazol-2-il]-N-metilmetanamina****320.1) Mezcla de meta-2-cloro-1-[1-(cloroacetil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]etanona y de para-2-cloro-1-[1-(cloroacetil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]etanona**

15 El 1-(cloroacetil)-2,3-dihidro-1H-indol (3,9 g; 20 mmol) se disuelve en disulfuro de carbono (40 ml). Se añade lentamente AlCl<sub>3</sub> (6,15 g; 46 mmol) y después el cloruro de cloroacetilo (1,835 ml; 22 mmol) se añade gota a gota a la mezcla que se calienta a continuación a reflujo, durante 18 horas. Después de enfriar el medio de reacción, se decanta el CS<sub>2</sub> y se añade agua helada que contiene HCl concentrado. Después de la extracción con diclorometano, se separa la fase orgánica y se seca sobre sulfato de magnesio antes de ser filtrada y concentrada a vacío. Se obtiene el producto esperado (una mezcla 50/50 de los isómeros meta y para), mediante purificación por cristalización en ácido acético glacial. Sólido de color blanco (1,6 g; rendimiento del 30%).

MH+ = 271.

**320.2) Clorhidrato de meta-2-cloro-1-(2,3-dihidro-1H-indol-6-il)etanona**

20 El producto intermedio 320.1 (mezcla de isómeros; 1,6 g; 6,0 mmol) se disuelve en caliente en una mezcla de ácido acético (10 ml) y de HCl al 20% (2 ml). El medio de reacción se somete a reflujo durante 24 horas. Después de la evaporación y posterior purificación por cristalización del clorhidrato en ácido acético glacial, para separar la mezcla de isómeros, el isómero meta cristaliza en forma de un sólido marrón (el isómero para permanece en las aguas madre) con un rendimiento del 47%. Punto de fusión: descomposición a partir de 158°C.

25 MH+ = 196.

La estructura meta del compuesto se ha establecido mediante RMN/NOESY.

**320.3) Clorhidrato de meta-[4-(2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-1,3-tiazol-2-il]-N-metilmetanamina**

30 El protocolo experimental utilizado es idéntico al descrito para el compuesto 30.2 del ejemplo 30, utilizando el producto intermedio 320.2 como producto de partida, en lugar del producto intermedio 30.1, sustituyendo el tetrahydrofurano al tolueno en presencia de un equivalente de trietilamina para liberar la base de sal. Se obtiene un sólido de color marrón, con un rendimiento del 9%. Punto de fusión: descomposición a partir de 235°C.

MH+ = 246.

**Ejemplo 321: Clorhidrato de 2,5,7,8-tetrametil-2-{2-[(metilamino)metil]-1,3-tiazol-4-il}-6-cromanol****321.1) 6-hidroxi-N-metoxi-N,2,5,7,8-pentametil-2-cromanocarboxamida**

35 A una solución de 5,0 g (20,0 mmol) de ácido (R,S) 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametil-2-cromanocarboxílico (Trolox<sup>®</sup>) en 175 ml de DMF, se añade sucesivamente 2,2 g (22,0 mmol) de clorhidrato de O,N-dimetilhidroxilamina, trietilamina (6,2 ml), 3,0 g (22,0 mmol) hidroxibenzotriazol y 4,2 g (22,0 mmol) de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida. Después de haber agitado la mezcla de reacción durante una noche a 25°C, se diluye el conjunto con agua helada y se mantiene la agitación durante 30 minutos suplementarios. El producto se extrae con ayuda de 3 veces 100 ml de acetato de etilo. La solución orgánica se lava sucesivamente con una solución acuosa de bicarbonato de sodio al 10%, acuosa, con una solución de ácido cítrico acuosa al 10% y finalmente con una solución de cloruro de sodio saturada. La fase orgánica se seca después sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a vacío. El producto obtenido se purifica por cristalización en éter, para obtener un sólido de color blanco con un rendimiento del 63%. Punto de fusión: 139-140°C.

45 MH+ = 294.

**321.2) 1-(6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametil-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il)etanona**

50 A una solución de 2,93 g (10,0 mmol) del producto intermedio 321.1 en 100 ml de THF, se añade gota a gota a temperatura de -30°C, una solución de metil-litio (1,6 M; 31,25 ml; 50,0 mmol) y se deja agitar la mezcla durante 1 hora a -10°C. El medio de reacción se hidroliza con NH<sub>4</sub>Cl en solución acuosa saturada. El producto se extrae con ayuda de 3 veces 150 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se lava finalmente con cloruro de sodio en solución acuosa

saturada, antes de secar a continuación sobre sulfato de magnesio, filtrar y concentrar a vacío. El producto obtenido se purificó por cristalización en éter diisopropílico, para obtener un sólido blanco con un rendimiento del 80,7%. Punto de fusión: 97-98°C.

MH+ = 248.

5 **321.3) 2-bromo-1-(6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametil-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il)etanona**

El producto intermedio 321.2 (0,777 g; 3,13 mmol) se disuelve en etanol (25 ml), bajo corriente de argón. La solución se enfría hasta 0°C y se añade bromo (0,18 ml; 4,20 mmol) en una sola porción (véase, J. Am. Chem. Soc. (1999), 121, 24), después la mezcla se agita media hora dejando volver la temperatura a la temperatura ambiente. El exceso de bromo se elimina mediante burbujeo de argón y después se deja la mezcla en agitación durante 2 horas y media.

10 El etanol se evapora y el producto obtenido se purifica mediante cristalización en tolueno. Después de la filtración y el lavado con isopentano, se obtiene un sólido marrón con un rendimiento del 36%. Punto de fusión: descomposición a partir de 125°C.

MH+ = 326.

**321.4) Clorhidrato de 2,5,7,8-tetrametil-2-{2-[(metilamino)metil]-1,3-tiazol-4-il}-6-cromanol**

15 El protocolo experimental utilizado es análogo al descrito para el compuesto 30.2 del ejemplo 30, utilizando el producto intermedio 321.3 como producto de partida en lugar del producto intermedio 30.1, y sustituyendo el benceno al tolueno como disolvente. El producto obtenido se purifica mediante cristalización en un mínimo de diclorometano para obtener un sólido blanco con un rendimiento del 48%. Punto de fusión: 153-155°C.

**Ejemplo 322: Clorhidrato de N-{[4-(9H-carbazol-2-il)-1,3-tiazol-2-il]metil}-N-metilamina**

20 **322.1) 9-acetil-9H-carbazol**

Este compuesto se obtiene según Tetrahedron (1980), 36, 3017-3019. El carbazol (10 g; 60 mmol) se suspende en 150 ml de anhídrido acético. Se añade ácido perclórico al 70% (0,5 ml). Después de agitar durante media hora a temperatura ambiente, la mezcla se vierte sobre hielo y se filtra el precipitado formado. Después de secar a vacío, la se diluye de nuevo en diclorometano y se trata con carbón de huesos, la suspensión se filtra sobre celite, los disolventes se evaporan y el producto recristaliza en heptano. De este modo se obtienen 12 g de cristales pardos (rendimiento del 90%). Punto de fusión: 70-71°C (bibliografía: 72-74°C).

25

**322.2) 1-(9-acetil-9H-carbazol-2-il)-2-cloroetanona**

Este compuesto se obtiene según un protocolo análogo al de la etapa 320.1 del ejemplo 320, utilizando 5 g (24 mmol) del producto intermedio 322.1. Se obtienen 5,4 g del compuesto esperado (rendimiento del 79%). Sólido blanco. Punto de fusión: 175-176°C.

30

**322.3) 1-(9H-carbazol-2-il)-2-cloroetanona**

El producto intermedio 322.2 (2,85 g; 1 mmol) se suspende en una mezcla de ácido acético (50 ml) y HCl concentrado (5 ml). El medio de reacción se somete durante 2 horas a reflujo, antes de dejarle volver a la temperatura ambiente. El nuevo precipitado formado se filtra. Después de secar a vacío, se obtienen 1,9 g de un sólido verduzco (rendimiento del 78%). Punto de fusión: 203-204°C.

35

**322.4) Clorhidrato de N-{[4-(9H-carbazol-2-il)-1,3-tiazol-2-il]metil}-N-metilamina**

Este compuesto se obtiene según un protocolo análogo al de la etapa 30.2, a partir de 487 mg (2 mmol) del producto intermedio 322.3 y de 408 mg (2 mmol) de 2-amino-5-(2-tioxi-etil)metilcarbamato de *tert*-butilo. Se obtienen 300 mg del producto esperado (rendimiento del 43%). Sólido blanco. Punto de fusión: > 250°C.

40 **Ejemplo 323: Clorhidrato de 3,5-diterc-butil-4'-{2-[(metilamino)metil]-1,3-tiazol-4-il}-1,1'-bifenil-4-ol**

**323.1) ácido 3',5'-diterc-butil-4'-hidroxi-1,1'-bifenil-4-carboxílico**

Se disuelven 5,0 g (1,41 mmol) de 3',5'-diterc-butil-4'-hidroxi-1,1'-bifenil-4-carboxilato de etilo (Chem. Lett. (1998), 9, 931-932) en etanol (25 ml). La solución se enfría a 0°C, después se añade gota a gota una solución de sosa 1 N. Después de agitar durante una noche a temperatura ambiente, se somete a reflujo el medio de reacción para terminar la reacción. Después de evaporar los disolventes y la disolución del residuo con agua, se acidifica la mezcla obtenida con una solución de HCl 1 N y se procede a una extracción con diclorometano. La fase orgánica se lava finalmente con cloruro de sodio en solución acuosa saturada, antes de secar a continuación sobre sulfato de magnesio, filtrar y concentrar a vacío. El producto obtenido se purifica por cristalización en éter diisopropílico, para obtener un sólido blanco amarillento con un rendimiento del 47%. Punto de fusión: >240°C.

50

**323.2) 3',5'-diterc-butil-4'-hidroxi-N-metoxi-N-metil-1,1'-bifenil-4-carboxamida**

El protocolo experimental utilizado es idéntico al descrito para el producto intermedio 321.1, sustituyendo el ácido 323.1 a Trolox<sup>®</sup> como producto de partida. Se obtiene un sólido amarillento con un rendimiento del 93%. Punto de fusión: 175,6-177°C.

5 **323.3) 1-(3,5-diterc-butil-4'-hidroxi-1,1'-bifenil-4-il)etanona**

El protocolo experimental utilizado es idéntico al descrito para el producto intermedio 321.2, sustituyendo el producto intermedio 323.2 al producto intermedio 321.1. Se obtiene un sólido blanco con un rendimiento del 74%. Punto de fusión: 144-144,7°C.

**323.4) 2-bromo-1-(3',5'-diterc-butil-4'-hidroxi-1,1'-bifenil-4-il)etanona**

- 10 El protocolo experimental utilizado es idéntico al descrito para el producto intermedio 321.3, sustituyendo el producto intermedio 323.3 al producto intermedio 321.2. Se obtiene un aceite amarillo-naranja, suficientemente puro para poder ser utilizado en la etapa siguiente (rendimiento del 100%).

**323.5) [4-(3,5-diterc-butil-4'-hidroxi-1,1'-bifenil-4-il)-1,3-tiazol-2-il]metil(metil)carbamato de terc-butilo**

- 15 Este compuesto se prepara según el protocolo experimental descrito en el ejemplo 1, etapa 1.3, utilizando el producto intermedio 323.4 en lugar de bromo-1-(3,5-diterc-butil 4-hidroxifenil)etanona. El compuesto esperado se obtiene en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 46%.

MH+ = 509,43.

**323.6) Clorhidrato de 3,5-diterc-butil-4'-{2-[(metilamino)metil]-1,3-tiazol-4-il}-1,1'-bifenil-4-ol**

- 20 Se disuelven 0,230 g (0,452 mmol) del producto intermedio 323.5 en acetato de etilo (20 ml). Se burbujea HCl gas a través de la solución obtenida, enfriada previamente a 0°C. A continuación se deja que la mezcla agitada vuelva a la temperatura ambiente. El sólido formado se filtra y se lava con acetato de etilo, después con éter antes de secarlo a vacío. Se obtiene un sólido blanco con un rendimiento del 85%. Punto de fusión: 220-221°C.

*Los compuestos de los ejemplos 324 a 330 se obtienen según procedimientos análogos a los descritos para los ejemplos 31 a 46 o anteriormente, en la parte titulada «Preparación de compuestos de fórmula general (I)».*

25 **Ejemplo 324: (1R)-1-[4-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-2-il]-2-feniletanamina**

Clorhidrato. Punto de fusión: 173-180°C.

**Ejemplo 325: 2-[4-[4-(dietilamino)fenil]-1H-imidazol-2-il]etilcarbamato de ciclohexilmetilo**

Clorhidrato. Punto de fusión: se descompone a partir de 168°C.

**Ejemplo 326: 2-[4-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-1H-imidazol-2-il]etilcarbamato de ciclohexilmetilo**

- 30 Base libre. Punto de fusión: 128,5°C.

**Ejemplo 327: N-((1R)-1-[4-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-2-il]-2-feniletil)ciclohexanamina**

Clorhidrato. Punto de fusión: 210-213°C.

**Ejemplo 328: (1R)-N-(ciclohexilmetil)-1-[4-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-2-il]-2-feniletanamina**

Clorhidrato. Punto de fusión: a partir de 140°C.

35 **Ejemplo 329: 2-[4-(3,5-diterc-butil-4-hidroxifenil)-1H-imidazol-2-il]etilcarbamato de ciclohexilmetilo**

Clorhidrato. Punto de fusión: 111,5°C.

**Ejemplo 330: 2-[4-(3,5-diterc-butil-4-hidroxifenil)-1H-imidazol-2-il]etilcarbamato de butilo**

Base libre. Punto de fusión: 180,9°C.

**Ejemplo 331: Clorhidrato de 2,6-dimetoxi-4-{2-[(metilamino)metil]-1,3-tiazol-4-il}fenol**40 **331.1) acetato de 4-acetil-2,6-dimetoxifenilo**

Se disuelven 3,0 g (15,3 mmol) de 3,5-dimetoxi-4-hidroxiacetofenona en diclorometano (30 ml) y se añaden 2,53 g (18,3 mmol) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. A continuación, se añade gota a gota trietilamina (2,6 ml). El medio de reacción se enfría a 0°C y se añade cloruro de acetilo (1,31 ml; 18,3 mmol). Se agita la mezcla durante 24 horas a temperatura ambiente,



antes de verterla sobre agua helada. Después de la extracción con diclorometano, la fase orgánica se lava con cloruro de sodio en solución acuosa saturada, antes de secarla sobre sulfato de magnesio, filtrar y concentrar a vacío. El producto obtenido se purifica mediante cristalización en éter para obtener un sólido blanco con un rendimiento del 99%. Punto de fusión: 145°C.

5 **331.2) Acetato de 4-(bromoacetil)-2, 6-dimetoxifenilo**

El producto intermedio 331.1 (0,850 g; 3,57 mmol) se solubiliza en acetato de etilo y después se añaden 1,35 g (6,07 mmol) de CuBr<sub>2</sub> secado previamente. La mezcla se somete a reflujo durante 2 horas y media, antes de dejarla volver a la temperatura ambiente. Se añade carbón vegetal y la mezcla se agita durante 10 minutos. Después de filtrar y evaporar en seco, el sólido obtenido se recoge en éter diisopropílico. Después de la filtración, se obtiene un sólido gris con un rendimiento del 75%. Punto de fusión: 124,2-126,3°C.

10 **331.3) Acetato de 4-(2-[[terc-butoxicarbonil](metil)amino]metil)-1,3-tiazol-4-il)-2, 6-dimetoxifenilo**

El producto intermedio 331.3 se prepara según un protocolo experimental descrito en el ejemplo 1, etapa 1.3, utilizando el producto intermedio 331.2 en lugar de bromo-1-(3,5-diterc-butil-4-hidroxifenil)etanona. El compuesto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 55%. Punto de fusión: 135,2-137,4°C.

15 **331.4) [4-(4-hidroxi-3,5-dimetoxifenil)-1,3-tiazol-2-il]metil(metil)carbamato de terc-butilo**

Se disuelven 0,530 g (1,25 mmol) del producto intermedio 331.3 en metanol (20 ml). La solución se enfría con ayuda de un baño helado, y después se añade gota a gota una solución de NaOH 1 N. Se deja que la mezcla vuelva a la temperatura ambiente, agitando todo el tiempo. Después de la evaporación en seco y la dilución del agua del residuo, la solución se neutraliza con ayuda de ácido cítrico y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se lava con cloruro de sodio en solución acuosa saturada, antes de secar sobre sulfato de magnesio, filtrar y concentrar a vacío. El producto se obtiene en forma de un aceite amarillo con un rendimiento del 96%.

MH+= 381,20.

**331.5) Clorhidrato de 2,6-dimetoxi-4-{2-[[metilamino]metil]-1,3-tiazol-4-il}fenol**

25 El protocolo experimental utilizado es idéntico al descrito para el producto intermedio 323.6, sustituyendo el producto intermedio 331.4 al producto intermedio 323.5. Se obtiene un sólido beis claro con un rendimiento del 97%. Punto de fusión: 229,8-232,0°C.

**Ejemplo 332: Clorhidrato de 2,6-diisopropil-4-{2-[[metilamino]metil]-1,3-tiazol-4-il}fenol**

**332.1) Acetato de 2,6-diisopropilfenilo**

30 Se añaden 3,45 g (16,4 mmol) de anhídrido trifluoroacético a 0,83 ml (14,6 mmol) de ácido acético a 0°C, dejando que la mezcla vuelva a la temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, la mezcla se enfría a 0°C y se añaden gota a gota 1,95 g (11,0 mmol) de 2,6-diisopropilfenol. El medio de reacción se mantiene bajo agitación durante 12 horas, antes de verterlo sobre agua helada. Después de la extracción con diclorometano, la fase orgánica se lava con cloruro de sodio en solución acuosa saturada, antes de secarla sobre sulfato de magnesio, filtrar y concentrar a vacío. Se obtiene un aceite incoloro con un rendimiento del 86%. Este producto es suficientemente puro para poder ser utilizado directamente en la etapa siguiente.

**332.2) Acetato de 1-(4-hidroxi-3,5-diisopropilfenil)etanona**

40 Se disuelven 1,94 g (14,53 mmol) de AlCl<sub>3</sub> en nitrobenzono (5 ml). Paralelamente, se disuelven 2,0 g (9,08 mmol) del producto intermedio 332.1 en nitrobenzono (1 ml). La solución del producto intermedio 332.1 se añade gota a gota a la solución de AlCl<sub>3</sub> a temperatura ambiente. La mezcla se lleva a 50°C durante 48 horas, antes de dejarla volver a la temperatura ambiente. El medio de reacción se vierte entonces sobre agua helada. Se añade una solución 1 N de HCl (5 ml) y después una solución concentrada de HCl (2 ml). Se agita la mezcla a temperatura ambiente y después se extrae con diclorometano. La fase orgánica se lava con cloruro de sodio en solución acuosa saturada, antes de secar sobre sulfato de magnesio, filtrar y concentrar a vacío. El producto esperado se obtiene después de cromatografiar sobre una columna de sílice (eluyente: 13% de acetato de etilo en heptano). Después de la evaporación, las fracciones puras proporcionan un sólido blanco-gris con un rendimiento del 25%. Punto de fusión: 88-93°C.

**332.3) Acetato de 4-acetil-2,6-diisopropilfenilo**

45 El protocolo experimental utilizado es idéntico al descrito para el producto intermedio 331.1, sustituyendo el producto intermedio 332.2 a la 3,5-dimetoxi-4-hidroxiacetofenona. Se obtiene un sólido de color arenoso con un rendimiento del 95%. Punto de fusión: 102-103°C.

50

**332.4) Acetato de 4-(bromoacetil)-2,6-diisopropilfenilo**

El protocolo experimental utilizado es idéntico al descrito para el producto intermedio 331.2, sustituyendo el producto intermedio 332.3 al producto intermedio 331.1. Se obtiene un aceite amarillo que cristaliza lentamente con un rendimiento del 88%. Este producto es suficientemente puro para poder ser utilizado directamente en la etapa siguiente.

5 **332.5) Acetato de 4-(2-[[terc-butoxicarbonil](metil)amino]metil)-1,3-tiazol-4-il)-2,6-diisopropilfenilo**

El producto intermedio 332.5 se prepara según un protocolo idéntico al descrito para el ejemplo 1, etapa 1.3, utilizando el producto intermedio 332.4 en lugar de bromo-1-(3,5-diterc-butil-4-hidroxifenil)etanona. El compuesto esperado se obtiene en forma de un sólido amarillo pálido con un rendimiento del 76%.

MH+ = 447,20.

10 **332.6) Acetato de terc-butil [4-(4-hidroxi-3,5-diisopropilfenil)-1,3-tiazol-2-il]metil(metil)carbamato**

El protocolo experimental utilizado es idéntico al descrito para el producto intermedio 331.4, sustituyendo el producto intermedio 332.5 al producto intermedio 331.3. Se obtiene un aceite ocre con un rendimiento del 91%. Este producto es suficientemente puro para poder ser utilizado directamente en la etapa siguiente.

MH+ = 405,20.

15 **332.7) Clorhidrato de 2,6-diisopropil-4-{2-[(metilamino)metil]-1,3-tiazol-4-il}fenol**

El protocolo experimental utilizado es idéntico al descrito para el producto intermedio 323.6, sustituyendo el producto intermedio 332.6 al producto intermedio 323.5. Se obtiene un sólido beis-rosado con un rendimiento del 69%. Punto de fusión: se decolora a 162°C y se funde a 173-177°C.

**Ejemplo 333: Clorhidrato de 4-{2-[(metilamino)metil]-1,3-tiazol-4-il}fenol**20 **333.1) 2-bromo-1-(4-hidroxifenil)etanona**

El protocolo experimental utilizado es idéntico al descrito para el producto intermedio 331.2, sustituyendo la 4-hidroxi-acetofenona al producto intermedio 331.1. Se obtiene un sólido marrón rosado con un rendimiento del 60%. Punto de fusión: 118°C.

**333.2) [4-(4-hidroxifenil)-1,3-tiazol-2-il]metil(metil)carbamato de terc-butilo**

25 El producto intermedio 333.2 se prepara según un protocolo idéntico al descrito para el ejemplo 1, etapa 1.3, utilizando el producto intermedio 333.1 en lugar de bromo-1-(3,5-diterc-butil-4-hidroxifenil)etanona y sustituyendo el tolueno al benceno. El compuesto esperado se obtiene en forma de un aceite amarillo incoloro que cristaliza muy lentamente en frío, con un rendimiento del 35%.

MH+ = 321,30.

30 **333.3) Clorhidrato de 4-{2-[(metilamino)metil]-1,3-tiazol-4-il}fenol**

El protocolo experimental utilizado es idéntico al descrito para el producto intermedio 323.6, sustituyendo el producto intermedio 333.2 al producto intermedio 323.5. Se obtiene un sólido amarillo pálido con un rendimiento del 100%. Punto de fusión: 258-260°C.

**Ejemplo 334: 2,6-diterc-butil-4-[2-(hidroximetil)-1,3-tiazol-4-il]fenol**

35 [se trata del producto intermedio 6.d.) del documento de solicitud de patente EP 432 740]

**334.1) Pivalato de [4-(3,5-diterc-butil-4-hidroxifenil)-1,3-tiazol-2-il]metilo**

40 El producto intermedio 334.1 se prepara según un protocolo idéntico al descrito para el ejemplo 1, etapa 1.3, utilizando 2-(terc-butilcarbonilo)tioacetamida en lugar de 2-[[1,1-dimetiletoxi]carbonil]metilamino-etanotioamida y sustituyendo el tolueno al benceno. El compuesto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 100%. Punto de fusión: 114,6-116,0°C.

**334.2) 2,6-diterc-butil-4-[2-(hidroximetil)-1,3-tiazol-4-il]fenol**

El protocolo experimental utilizado es idéntico al descrito para el producto intermedio 331.4, sustituyendo el producto intermedio 334.1 al producto intermedio 331.3. Se obtiene un sólido blanco con un rendimiento del 88%. Punto de fusión: 126,4-127,4°C.

45

**Ejemplo 335: Clorhidrato de N-[[4-(4-anilino-fenil)-1,3-tiazol-2-il]metil]-N-metilamina****335.1) 1-(4-anilino-fenil)etanona**

La 4-amino-acetofenona (4,87g; 36,0 mmol) se disuelve en dimetilformamida (75 ml). Se añaden 15 g (0,108 mol) de carbonato de potasio (secado previamente a 170°C bajo atmósfera de argón), 7,236 g (36,0 mmol) de yodobenceno, 0,4 g de cobre en polvo y una cantidad catalítica de yoduro de cobre. La mezcla de reacción se somete a reflujo durante 12 horas. Después de que el medio de reacción haya vuelto a la temperatura ambiente, se filtra éste sobre celite y se vierte sobre agua helada. Después de la extracción con acetato de etilo, la fase orgánica se lava con agua antes de secarla sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a vacío. El producto obtenido se purifica mediante cristalización en heptano, para obtener un sólido amarillo con un rendimiento del 53,4%. Punto de fusión: 105°C.

**10 335.2) N-(4-acetilfenil)-N-fenilacetamida**

El protocolo experimental utilizado es idéntico al descrito para el producto intermedio 322.1, sustituyendo el producto intermedio 335.1 al 9-acetil-9H-carbazol y calentando sin embargo el medio de reacción durante 15 minutos a 70°C. Después de la cristalización en heptano, se obtiene un sólido amarillo con un rendimiento del 54,2%. Punto de fusión: 118-120°C (valor en la bibliografía: 122-123°C).

**15 335.3) N-[4-(bromoacetil)fenil]-N-fenilacetamida**

El producto intermedio 335.2 (0,633 g; 2,5 mmol) se disuelve en metanol (20 ml) y se añade 1 g (2,0 mmol) de resina de bromación PVPHP (J. Macromol. Sci. Chem. (1977), A11, (3), 507-514). Después de agitar bajo atmósfera de argón durante 4 horas, las resinas se filtran y se lavan con metanol. Después de la evaporación de los disolventes del filtrado y la cristalización en metanol, se obtiene un sólido blanco con un rendimiento del 59%. Punto de fusión: 152-153°C.

**335.4) (4-[4-(acetil(fenil)amino)fenil]-1,3-tiazol-2-il)metil(metil)carbamato de terc-butilo**

El producto intermedio 335.4 se prepara según un protocolo idéntico al descrito para el ejemplo 1, etapa 1.3, utilizando el producto intermedio 335.3 en lugar de bromo-1-(3,5-diterc-butil-4-hidroxifenil)etanona y sustituyendo el tolueno al benceno. El compuesto esperado se obtiene en forma de aceite con un rendimiento del 73%.

25 MH+ = 438,30.

**335.5) Clorhidrato de N-(4-{2-[(metilamino)metil]-1,3-tiazol-4-il}fenil)-N-fenilacetamida**

El protocolo experimental utilizado es idéntico al descrito para el producto intermedio 322.3, sustituyendo el producto intermedio 335.4, al producto intermedio 322.2. Se obtiene un sólido blanco crema con un rendimiento del 53%. Punto de fusión: > 250°C.

**30 335.6) Clorhidrato de N-[[4-(4-anilino-fenil)-1,3-tiazol-2-il]metil]-N-metilamina**

El protocolo experimental utilizado es idéntico al descrito para el producto intermedio 322.3, sustituyendo el producto intermedio 335.5 al producto intermedio 322.2 y calentando el medio de reacción a reflujo durante 12 horas, en lugar de 2 horas. Se obtiene un sólido gris con un rendimiento del 68%. Punto de fusión: > 250°C.

**Ejemplo 336: Clorhidrato de 2,6-diterc-butil-4-{2-[(dimetilamino)metil]-1,3-tiazol-4-il}fenol****35 336.1) 4-[2-(bromometil)-1,3-tiazol-4-il]-2,6-diterc-butilfenol**

Se disuelven 1,5 g (4,70 mmol) del producto intermedio 334.2, (2,6-diterc-butil-4-[2-(hidroximetil)-1,3-tiazol-4-il]fenol, en diclorometano (30 ml). Después se añade CBr<sub>4</sub> (2,02 g; 6,10 mmol), se enfría el medio de reacción a 0°C. PPh<sub>3</sub> (1,48 g; 5,63 mmol) se añade por fracciones y después se deja que vuelva la mezcla a la temperatura ambiente. El medio de reacción se vierte luego sobre agua helada, antes de ser extraído con diclorometano. La fase orgánica se lava con agua salada, antes de secarla sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a vacío. El producto esperado se obtiene después de una cromatografía sobre columna de sílice (eluyente: 30% de acetato de etilo en heptano), para obtener un aceite marrón con un rendimiento del 92%. Este producto es suficientemente puro para poder ser utilizado directamente en la etapa siguiente.

40 MH+ = 382,20.

**45 336.2) Clorhidrato de 2,6-diterc-butil-4-{2-[(dimetilamino)metil]-1,3-tiazol-4-il}fenol**

Se disuelven 0,8 ml (1,57 mmol) de dimetilamina y 0,4 ml (2,62 mmol) de trietilamina en dimetilformamida (15 ml). Se añaden 0,400 g (1,05 mmol) del producto intermedio 336.1, disuelto en dimetilformamida (5 ml), y después se agita la mezcla a temperatura ambiente, durante 18 horas. El medio de reacción se vierte a continuación sobre agua helada y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua salada, antes de secarla sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a vacío. El producto esperado se obtiene después de una cromatografía sobre

columna de sílice (eluyente: 50% de acetato de etilo en heptano), para obtener un aceite naranja con un rendimiento del 92%. A continuación se obtiene el clorhidrato solubilizando la base en éter y añadiendo 1,2 ml de una solución 1 N de HCl en éter. Después de la filtración y el lavado del sólido formado con el éter, y después isopentano, se obtiene un sólido beis rosado con un rendimiento del 15,2%. Punto de fusión: 166,8-169,0°C.

- 5 *Los compuestos de los ejemplos 337 a 345 se obtienen según procedimientos análogos a los descritos para los ejemplos 31 a 46 o anteriormente en la parte titulada «Preparación de compuestos de fórmula general (I)».*

**Ejemplo 337: 2-[4-(4'-bromo-1,1'-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]etilcarbamato de ciclobutilmetilo**

Clorhidrato. Punto de fusión: 214-215°C.

**Ejemplo 338: 2-[4-(4'-bromo-1,1'-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]etilcarbamato de isobutilo**

- 10 Base libre. Punto de fusión: 158,7°C.

**Ejemplo 339: 2-[4-(4-*terc* butilfenil)-1H-imidazol-2-il]etilcarbamato de isobutilo**

Base libre. Punto de fusión: 110,6°C.

**Ejemplo 340: 2-[4-(4-*terc*-butilfenil)-1H-imidazol-2-il]etilcarbamato de ciclobutilmetilo**

Base libre. Punto de fusión: 103°C.

- 15 **Ejemplo 341: 2-[4-(4'-bromo-1,1'-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]etilcarbamato de ciclohexilo**

Base libre. Punto de fusión: 180°C.

**Ejemplo 342: 2-[4-(4-*terc*-butilfenil)-1H-imidazol-2-il]etilcarbamato de ciclohexilo**

Base libre. Punto de fusión: 127-130°C.

**Ejemplo 343: 3-[4-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-2-il]propan-1-amina**

- 20 Clorhidrato. Punto de fusión: 245-246°C.

**Ejemplo 344: 2-[4-(4'-bromo-1,1'-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]etilcarbamato de 4,4,4-trifluorobutilo**

Base libre. Punto de fusión: 176,5°C.

**Ejemplo 345: 2-[4-(1,1'-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]etilcarbamato de 4,4,4-trifluorobutilo**

Base libre. Punto de fusión: 157,3°C.

- 25 **Ejemplo 346: Clorhidrato de 2,6-diterc-butil-4-{4-[(metilamino)metil]-1,3-tiazol-2-il}fenol**

**346.1) 4-[4-(bromometil)-1,3-tiazol-2-il]-2,6-diterc-butilfenol**

- 30 El protocolo experimental utilizado es idéntico al descrito para el producto intermedio 336.1, sustituyendo el compuesto del ejemplo 319 al producto intermedio 334.2, sustituyendo el 1,2-dicloroetano a la dimetilformamida y sometiendo el medio de reacción a reflujo durante 12 horas. Se obtiene un aceite rojizo con un rendimiento del 77%. Este producto se utiliza tal cual, directamente en la etapa siguiente.

**346.2) 2,6-diterc-butil-4{4-[(metilamino)metil]-1,3-tiazol-2-il}fenol**

- 35 El protocolo experimental utilizado es idéntico al descrito para el producto intermedio 336.2, sustituyendo el producto intermedio 346.1 al producto intermedio 336.1, sustituyendo una solución 2 N de metilamina en tetrahydrofurano a la dimetilamina y sustituyendo el acetonitrilo a la dimetilformamida. El clorhidrato se obtiene solubilizando la base en éter y añadiendo una solución 1 N de HCl en éter. El sólido formado se filtra y se purifica mediante recristalización en acetona, para obtener un sólido blanco con un rendimiento del 18%. Punto de fusión: 184,0-185,0°C.

**Ejemplo 347: Clorhidrato de 2,6-diterc-butil-4-[2-(piperidin-1-ilmetil)-1,3-tiazol-4-il]fenol**

El protocolo experimental utilizado es idéntico al descrito para el producto intermedio 336.2, sustituyendo la piperidina a la dimetilamina. Se obtiene un sólido blanco con un rendimiento del 56%. Punto de fusión: > 195°C.

- 40 **Ejemplo 348: Clorhidrato de 2,6-diterc-butil-4-[2-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,3-tiazol-4-il]fenol**

El protocolo experimental utilizado es idéntico al descrito para el producto intermedio 336.2, sustituyendo la N-metilpiperazina a la dimetilamina. Se obtiene un sólido marrón claro con un rendimiento del 62%. Punto de fusión: 234,6-235,2°C.

**Ejemplo 349: Clorhidrato de 2,6-diterc-butil-4-[2-(piperazin-1-ilmetil)-1,3-tiazol-4-il]fenol****349.1) 4-[[4-(3,5-diterc-butil-4-hidroxifenil)-1,3-tiazol-2-il]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo**

El protocolo experimental utilizado es idéntico al descrito para el producto intermedio 336.2, sustituyendo la N-Boc-piperazina a la dimetilamina. Se obtiene un sólido naranja pálido con un rendimiento del 64%. Punto de fusión: 108-109°C.

**349.2) Clorhidrato de 2,6-diterc-butil-4-[2-(piperazin-1-ilmetil)-1,3-tiazol-4-il]fenol**

El protocolo experimental utilizado es idéntico al descrito para el producto intermedio 323.6, sustituyendo el producto intermedio 349.1 al producto intermedio 323.5. Se obtiene un sólido blanco con un rendimiento del 86%. Punto de fusión: 255,4-257,7°C.

**Estudio farmacológico de los productos de la invención****Estudio de los efectos sobre el enlace de un ligando específico de MAO-B el [<sup>3</sup>H]Ro 19-6327**

La actividad inhibidora de los productos de la invención se determina mediante la medida de sus efectos sobre el enlace de un ligando específico de MAO-B, el [<sup>3</sup>H]Ro 19-6327.

**a) Preparación mitocondrial de córtex de rata**

La preparación mitocondrial de córtex de rata se realiza según el método descrito en Cesura A M, Galva M D, Imhof R y Da Prada M, J. Neurochem. 48 (1987), 170-176. Las ratas se decapitan y se extirpan sus córtex, se homogeneizan en 9 volúmenes de un tampón de sacarosa 0,32 M, tamponado a pH 7,4 con HEPES 5 mM, y luego se centrifugan a 800 g durante 20 minutos. El material sobrenadante se recupera y el material precipitado se lava 2 veces con el tampón de sacarosa 0,32 M, como anteriormente. El material sobrenadante recogido se centrifuga a 10000 g durante 20 minutos. El material precipitado obtenido se suspende en un tampón Tris (Tris 50 mM, NaCl 130 mM, KCl 5 mM, EGTA 0,5 mM, MgCl<sub>2</sub> 1 mM, pH 7,4) y se centrifuga a 10000 g durante 20 minutos. Esta etapa se repite 2 veces y el material precipitado final, que se corresponde con la fracción mitocondrial, se conserva a -80°C en tampón Tris. El contenido proteico de la preparación se determina por el método de Lowry.

**b) Enlace de [<sup>3</sup>H]Ro 19-6327**

En un tubo Eppendorf, 100 µl de la preparación mitocondrial (2 mg de proteína/ml) se incuban durante 1 hora a 37°C, en presencia de 100 µl de [<sup>3</sup>H] Ro 19-6327 (33 nM, concentración final) y 100 µl de tampón Tris que contiene inhibidores o no. La reacción se detiene por adición de 1 ml de tampón Tris frío en cada tubo, luego se centrifugan las muestras 2 minutos a 12000 g. El material sobrenadante se aspira y el material precipitado se lava con 1 ml de tampón Tris. El material precipitado se solubiliza a continuación en 200 µl de dodecil sulfato sódico (20% peso/volumen) durante 2 horas a 70°C. La radioactividad se determina por recuento de las muestras por centelleo líquido.

**c) Resultados**

Los compuestos de los ejemplos 1, 3, 6, 22, 24, 26 a 29, 323 y 332 descritos anteriormente, presentan una CI<sub>50</sub> inferior a 10 µM.

**Estudio de los efectos sobre la peroxidación lipídica del córtex cerebral de rata**

La actividad inhibidora de los productos de la invención se determina mediante la medida de sus efectos sobre el grado de peroxidación lipídica, determinada por la concentración de malondialdehído (MDA). El MDA producido por la peroxidación de los ácidos grasos insaturados es un buen índice de la peroxidación lipídica (H Esterbauer y KH Cheeseman, Meth. Enzymol. (1990) 186: 407-421). Se han sacrificado ratas macho Sprague Dawley de 200 a 250 g (Charles River) por decapitación. El córtex cerebral se recoge, y luego se homogeneiza en una rejilla de Thomas en tampón Tris-HCl 20 mM, pH = 7,4. El homogeneizado se centrifuga dos veces a 50000 g durante 10 minutos a 4°C. El centrifugado se conserva a -80°C. El día del experimento, el centrifugado se vuelve a poner en suspensión con una concentración de 1 g/15 ml y se centrifuga a 515 g durante 10 minutos a 4°C. El material sobrenadante se utiliza inmediatamente para la determinación de la peroxidación lipídica. El homogeneizado de córtex cerebral de rata (500 µl) se incuba a 37°C durante 15 minutos en presencia de los compuestos que se van a ensayar o del disolvente (10 µl). La reacción de peroxidación lipídica se inicia con la adición de 50 µl de FeCl<sub>2</sub> 1 mM, EDTA 1 mM y ácido ascórbico 4 mM. Después de 30 minutos de incubación a 37°C, la reacción se detiene con la adición de 50 µl de una solución de di-terc-butil-tolueno hidroxilado (BHT, 0,2%). El MDA se cuantifica mediante un ensayo colorimétrico, haciendo reaccionar un reactivo cromógeno (R), el N-metil-2-fenilindol (650µl), con 200 µl del homogeneizado durante 1 hora a 45°C. La condensación de una molécula de MDA con dos moléculas de reactivo R produce un cromóforo estable cuya longitud de onda de absorbancia máxima es igual a 586 nm. (Caldwell y col. European J. Pharmacol. (1995) 285, 203-206). Los compuestos de los ejemplos 1 a 3, 6 a 17, 20 a 30, 320, 321, 323, 331 y 332 descritos anteriormente, presentan una CI<sub>50</sub> inferior a 10 µM.

**Ensayo del enlace sobre los canales sódicos de los córtex cerebrales de rata**

El ensayo consiste en medir la interacción de los compuestos frente al enlace de la batracotoxina tritiada sobre los canales sódicos dependientes del voltaje, según el protocolo descrito por Brown (J. Neurosci. (1986), 6, 2064-2070).

***Preparación del material homogeneizado de los córtex cerebrales de rata***

5 Los córtex cerebrales de rata Sprague-Dawley de 230-250 g (Charles River, France) se extirpan y se homogeneizan con ayuda de un molino Potter, provisto de un pistón de teflón (10 idas/vueltas) en 10 volúmenes de tampón de aislamiento, cuya composición es la siguiente (sacarosa 0,32 M; K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 5 mM; pH 7,4). El material homogeneizado se somete a una primera centrifugación a 1000 g durante 10 minutos. El material sobrenadante se recoge y se centrifuga a 20000 g durante 15 minutos. El material precipitado se recoge en el tampón de aislamiento y se centrifuga a 20000 g durante 15 minutos. El material precipitado obtenido se vuelve a poner en suspensión en tampón de incubación (HEPES 50 mM; KCl 5,4 mM; MgSO<sub>4</sub> 0,8 mM; glucosa 5,5 mM; cloruro de colina 130 mM pH 7,4), luego se separa en partes alícuotas y se conserva a -80°C hasta el día de la dosificación. La concentración final en proteínas está comprendida entre 4 y 8 mg/ml. La dosificación de proteínas se realiza mediante un equipo de reactivos, comercializado por BioRad (Francia).

***Medida del enlace de la batracotoxina tritiada***

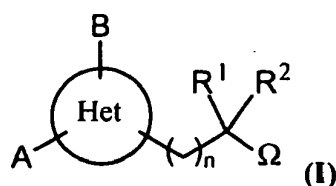
La reacción de enlace se realiza incubando durante 1 h 30 a 25°C, 100 µl de material homogeneizado de córtex de rata que contiene 75 µg de proteínas con 100 µl de [<sup>3</sup>H] batracotoxina-A 20-alfa benzoato (37,5 Ci/mmol, NEN) 5 nM (concentración final), 200 µl de tetrodotoxina 1 µM (concentración final) y 40 µg/ml de veneno de escorpión (concentración final) y 100 µl de tampón de incubación solo o en presencia de productos que se van a someter a ensayo con diferentes concentraciones. El enlace no específico se determina en presencia de 300 µM de veratridina y el valor de este enlace no específico se sustrae a todos los otros valores. Las muestras se filtran a continuación, con ayuda de un Brandel (Gaithersburg, Mariland, USA), utilizando placas Unifilter GF/C, preincubadas con 0,1 % de polietilenimina (20 µl/pocillo) y se lavan 2 veces con 2 ml de tampón de filtración (HEPES 5 mM; CaCl<sub>2</sub> 1,8 mM; MgSO<sub>4</sub> 0,8 mM; cloruro de colina 130 mM; BSA 0,01 %; pH 7,4). Después de añadir 20 µl de Microscint 0<sup>®</sup>, se mide la radioactividad mediante un contador de centelleo líquido (Topcount, Packard). La medición se realiza por duplicado. Los resultados se expresan en % del enlace específico de la batracotoxina tritiada, con respecto al testigo.

***Resultados***

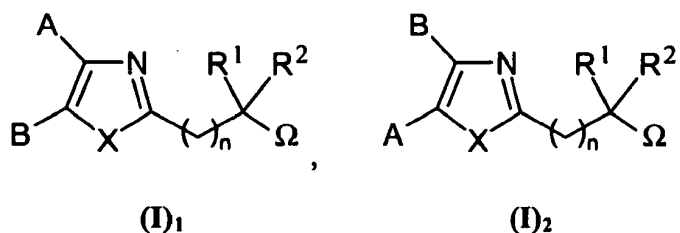
Los compuestos de los ejemplos 1, 6, 7, 11, 13, 15, 17, 20, 24, 31 a 38, 42, 43, 46 a 48, 53, 56, 57, 59 a 61, 64 a 80, 82 a 88, 92 a 95, 97, 105, 106, 108, 110, 113, 117, 118, 121 a 123, 125, 128, 130 a 139, 142 a 145, 149, 151, 152, 154, 162 a 166, 168 a 178, 181, 183 a 186, 188, 190 a 196, 198 a 206, 208 a 210, 212 a 218, 220 a 231, 233 a 250, 252 a 259, 261 a 281, 283 a 288, 293 a 313, 324 y 338 a 340 descritos anteriormente, presentan todos una CI<sub>50</sub> inferior o igual a 1 µM. Además, los compuestos de los ejemplos 3, 9, 10, 26, 28 a 30 y 321 descritos anteriormente presentan una CI<sub>50</sub> inferior o igual a 3,5 µM.

## REIVINDICACIONES

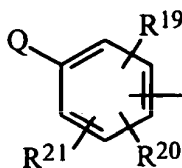
1. Compuestos de fórmula general (I):



5 en forma racémica, enantiomérica o cualquier combinación de estas formas, en donde Het es un heterociclo con 5 miembros que comprende 2 heteroátomos y de forma que la fórmula general (I) se corresponde exclusivamente a una de las subfórmulas siguientes:



en las que A representa un radical



10 en donde Q representa un radical fenilo sustituido eventualmente con uno o varios sustituyentes escogidos independientemente entre un átomo de halógeno, un radical OH, ciano, nitro, alquilo, alcoxi o  $-NR^{10}R^{11}$  y un grupo de dos sustituyentes que representan juntos un radical metilendioxi o etilendioxi,

$R^{10}$  y  $R^{11}$  representan, independientemente, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo,  $R^{19}$ ,  $R^{20}$  y  $R^{21}$  representan, independientemente, un hidrógeno, un halógeno, el grupo OH o

15  $SR^{26}$ , o un radical alquilo, cicloalquilo, alqueno, alcoxi, ciano, nitro,

$R^{26}$  representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo,

X representa S o  $NR^{38}$ ,

$R^{38}$  representa un átomo de hidrógeno,

20  $R^1$  representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, aminoalquilo, alcoxilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, trifluorometilalquilo, alqueno, alenilo, alenilalquilo, alquinilo, cianoalquilo,  $-(CH_2)_g-Z^1R^{39}$ ,  $-(CH_2)_g-COR^{40}$ ,  $-(CH_2)_g-NHCOR^{70}$ , arilo, aralquilo, arilcarbonilo, heteroarilalquilo o aralquilcarbonilo, el grupo arilo de los radicales arilo, aralquilo, arilcarbonilo, heteroarilalquilo o aralquilcarbonilo está el mismo sustituido eventualmente por uno o varios sustituyentes escogidos entre el grupo constituido por radicales alquilo, halógeno, alcoxi, nitro, ciano, cianoalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino,  $-(CH_2)_k-Z^2R^{39}$  o  $-(CH_2)_k-COR^{40}$ ,

25  $Z^1$  y  $Z^2$  representan un enlace,  $-O-$ ,  $-NR^{41}-$  o  $-S-$ ,

$R^{39}$  y  $R^{41}$  representan, independientemente cada vez que intervienen, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, alqueno, alquinilo o cianoalquilo,

$R^{40}$  representa, independientemente cada vez que interviene, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, alenilo, alenilalquilo, alqueno, alquinilo, cianoalquilo, alcoxi o  $NR^{42}R^{43}$ ,

30  $R^{42}$  y  $R^{43}$  representan, independientemente cada vez que intervienen, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, alenilo, alenilalquilo, alqueno, alquinilo o cianoalquilo,

y  $R^2$  representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, aminoalquilo, alcoxilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, trifluorometilalquilo o  $-(CH_2)_g-NHCOR^{71}$ , o además uno de los radicales aralquilo o heteroarilalquilo sustituidos eventualmente en el grupo arilo o heteroarilo por uno o varios grupos escogidos independientemente entre el grupo compuesto por un átomo de halógeno y un radical alquilo, alcoxi, hidroxí, ciano, nitro, amino, alquilamino o dialquilamino,

5  $R^{70}$  y  $R^{71}$  representan independientemente un radical alquilo o alcoxi;

o bien  $R^1$  y  $R^2$ , juntos con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo carbocíclico de 3 a 7 miembros;

B representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo;

Q representa uno de los radicales  $NR^{46}R^{47}$  o  $OR^{48}$ , en los que:

10  $R^{46}$  y  $R^{47}$  representan, independientemente, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alqueno, alquinilo, alenilo, alenilalquilo, cianoalquilo,  $-(CH_2)_g-Z^4R^{50}$ ,  $-(CH_2)_k-COR^{51}$ ,  $-(CH_2)_k-COOR^{51}$ ,  $-(CH_2)_k-CONHR^{51}$  o  $-SO_2R^{51}$ , o además un radical escogido entre los radicales arilo, aralquilo, ariloxialquilo, arilcarbonilo, arilimino, aralquilcarbonilo, heteroarilo y en particular piridinilo, piridinilalquilo o piridinilcarbonilo, el grupo arilo o heteroarilo de dichos radicales arilo, aralquilo, ariloxialquilo, arilcarbonilo, arilimino, aralquilcarbonilo, heteroarilo, piridinilalquilo o piridinilcarbonilo está sustituido eventualmente por uno o varios de los sustituyentes escogidos inde-

15  $-(CH_2)_k-Z^5R^{50}$ ,  $-(CH_2)_k-COR^{51}$  y  $-(CH_2)_k-COOR^{51}$ ,

$Z^4$  y  $Z^5$  representan un enlace,  $-O-$ ,  $-NR^{52}-$  o  $-S-$ ,

$R^{50}$  y  $R^{52}$ , representan, independientemente cada vez que intervienen, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, alqueno, alquinilo, alcoxi, alenilo, alenilalquilo o cianoalquilo,

20  $R^{51}$  representa, independientemente cada vez que interviene, un átomo de hidrógeno, uno de los radicales cicloalquilo o cicloalquilalquilo en donde el radical cicloalquilo comprende de 3 a 7 átomos de carbono, un radical alquilo lineal o ramificado que comprende de 1 a 8 átomos de carbono, un radical alqueno, alquinilo, alenilo, alenilalquilo, cianoalquilo, alcoxilalquilo o  $NR^{58}R^{59}$ , o también un radical arilo o aralquilo, pudiendo estar sustituido dicho radical arilo o aralquilo por uno o varios sustituyentes escogidos independientemente entre un átomo de halógeno y un radical

25 alquilo o alcoxi,

$R^{58}$  y  $R^{59}$  representan, independientemente, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, alqueno, alquinilo, alenilo, alenilalquilo o cianoalquilo,

g y p, cada vez que intervienen, son independientemente números enteros de 1 a 6, y k y n, cada vez que intervienen, son independientemente números enteros de 0 a 6;

30 y  $R^{48}$  representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, alquinilo o cianoalquilo;

o bien sales de tales compuestos.

2. Compuesto según la reivindicación 1 o una de sus sales, **caracterizado porque** se trata de un compuesto o una de sus sales escogidas entre:

2-(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1H-imidazol-2-il)etilcarbamato de butilo;

35 N-[2-(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1H-imidazol-2-il)etil]-1-butanosulfonamida;

4-[2-(2-[[butilamino]carbonil]amino)etil]-1H-imidazol-4-il]-1,1'-bifenilo;

N-bencil-N-[(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1H-imidazol-2-il)metil]-1-hexanamina;

N-bencil(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1H-imidazol-2-il)-N-metilmetanamina;

(R,S)-4-(2-{1-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]pentil}-1H-imidazol-4-il)-1,1'-bifenilo;

40 (R,S)-N-bencil-l-(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1H-imidazol-2-il)-1-pentanamina;

(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1H-imidazol-2-il)metilcarbamato de butilo

4-(2-[[*terc*-butoxicarbonil]amino]metil)-1H-imidazol-4-il)-1,1'-bifenilo;

(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1H-imidazol-2-il)metanamina;

N,N-dibencil(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1H-imidazol-2-il)metanamina;

45 4-(2-[[*terc*-butoxicarbonil](metil)amino]metil)-1H-imidazol-4-il)-1,1'-bifenilo;



- 4-(2-((1*R*)-1-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-2-ciclohexiletil)-1*H*imidazol-4-il)-1,1'-bifenilo;  
 4-(2-{2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]etil}-1*H*imidazol-4-il)-1,1'-bifenilo;  
 (1*R*)-1-(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1*H*imidazol-2-il)-2-ciclohexiletanamina;  
 (4-[1,1'-bifenil]-4-il-1*H*imidazol-2-il)-*N*-metilmetanamina;  
 5 2-(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1*H*imidazol-2-il)etanamina;  
*N*-bencil-2-(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1*H*imidazol-2-il)etanamina;  
 4-(2-[[bencil(*terc*-butoxicarbonil)amino]metil]-1*H*imidazol-4-il)-1,1'-bifenilo;  
 (1*R*)-1-(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1*H*imidazol-2-il)-3-fenil-1-propanamina;  
 4-(2-((1*R*)-1-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-3-fenilpropil)-1*H*imidazol-4-il)-1,1'-bifenilo;  
 10 *N*-bencil(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1*H*imidazol-2-il)metanamina;  
 (1*R*)-*N*-bencil-1-(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1*H*imidazol-2-il)-2-ciclohexiletanamina;  
 (1*R*)-*N*-bencil-1-(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1*H*imidazol-2-il)-3-fenil-1-propanamina;  
 4-(2-{3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]propil}-1*H*imidazol-4-il)-1,1'-bifenilo;  
 (R,S)-1-(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1*H*imidazol-2-il)-1-pentanamina;  
 15 *N*-[2-(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1*H*imidazol-2-il)etil]-1-hexanamina;  
 4-[2-(2-[[(*terc*-butilamino)carbonil]amino)etil]-1*H*imidazol-4-il)-1,1'-bifenilo;  
*N*-bencil-3-(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1*H*imidazol-2-il)-1-propanamina;  
 3-(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1*H*imidazol-2-il)-1-propanamina;  
 (R,S)-1-(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1*H*imidazol-2-il)-1-heptanamina;  
 20 (R,S)-4-(2-{1-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]heptil}-1*H*imidazol-4-il)-1,1'-bifenilo;  
 4-(2-((1*S*)-1-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]propil)-1*H*imidazol-4-il)-1,1'-bifenilo;  
 (R,S)-*N*-bencil-1-(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1*H*imidazol-2-il)-1-heptanamina;  
 (1*S*)-1-(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1*H*imidazol-2-il)-1-propanamina;  
 (1*S*)-*N*-bencil-1-(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1*H*imidazol-2-il)-1-propanamina;  
 25 4-[2-(2-[[(*neopentiloxi*)carbonil]amino)etil]-1*H*imidazol-4-il)-1,1'-bifenilo;  
 4-(2-((1*R*)-1-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]butil)-1*H*imidazol-4-il)-1,1'-bifenilo;  
 (1*R*)-1-(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1*H*imidazol-2-il)-1-butanamina;  
 (1*R*)-*N*-bencil-1-(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1*H*imidazol-2-il)-1-butanamina;  
*N*-[(1*S*)-1-(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1*H*imidazol-2-il)propil]-1-butanamina;  
 30 4-[2-(2-[[(*benciloxi*)carbonil]amino)etil]-1*H*imidazol-4-il)-1,1'-bifenilo;  
 4-(2-{1-[(*butoxicarbonil*)amino]-1-metiletil}-1*H*imidazol-4-il)-1,1'-bifenilo;  
 4-(2-{2-[(*isobutoxicarbonil*)amino]etil}-1*H*imidazol-4-il)-1,1'-bifenilo;  
 4-(2-((1*S*)-1-[(*butoxicarbonil*)amino]etil)-1*H*imidazol-4-il)-1,1'-bifenilo;  
 4-(2-((1*R*)-1-[(*butoxicarbonil*)amino]etil)-1*H*imidazol-4-il)-1,1'-bifenilo;  
 35 4-(2-{2-[(*metoxicarbonil*)amino]etil}-1*H*imidazol-4-il)-1,1'-bifenilo;  
 4-(2-{2-[(*propoxicarbonil*)amino]etil}-1*H*imidazol-4-il)-1,1'-bifenilo;  
 4-(2-{2-[(*etoxicarbonil*)amino]etil}-1*H*imidazol-4-il)-1,1'-bifenilo;

- 4-[2-(1-[[benciloxi]carbonil]amino)-1-metiletil)-1*H*-imidazol-4-il]-1,1'-bifenilo;  
*N*-[2-(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1*H*-imidazol-2-il)etil]-ciclohexanamina;  
 (R,S)-*N*-[1-(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1*H*-imidazol-2-il)heptil]-ciclohexanamina;  
 2-(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1*H*-imidazol-2-il)etilcarbamato de hexilo;
- 5 4-[2-(2-[[ciclohexiloxi]carbonil]amino)etil)-1*H*-imidazol-4-il]-1,1'-bifenilo;  
 4-[2-(2-[[ciclopentiloxi]carbonil]amino)etil)-1*H*-imidazol-4-il]-1,1'-bifenilo;  
 2-(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1*H*-imidazol-2-il)etilcarbamato de ciclohexilmetilo;  
 4-bromo-4'-(2-{2-[[butoxicarbonil]amino]etil)-1*H*-imidazol-4-il)-1,1'-bifenilo;  
 2-(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1*H*-imidazol-2-il)etilcarbamato de ciclobutilmetilo;
- 10 4-[2-(2-[[2-metoxietoxi]carbonil]amino)etil)-1*H*-imidazol-4-il]-1,1'-bifenilo;  
 2-[4-(4'-bromo-1,1'-bifenil-4-il)-1*H*-imidazol-2-il]etilcarbamato de ciclohexilmetilo;  
 2-[4-(4'-bromo-1,1'-bifenil-4-il)-1*H*-imidazol-2-il]etilcarbamato de ciclobutilmetilo;  
 2-[4-(4'-bromo-1,1'-bifenil-4-il)-1*H*-imidazol-2-il]etilcarbamato de isobutilo;  
 2-[4-(4'-bromo-1,1'-bifenil-4-il)-1*H*-imidazol-2-il]etilcarbamato de ciclohexilo;
- 15 *N*-[2-(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1*H*-imidazol-2-il)etil]-3,3-dimetil-butanamida.

3. Compuesto según la reivindicación 1 o una de sus sales, **caracterizado porque** se trata del compuesto siguiente o una de sus sales

2-(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1*H*-imidazol-2-il)etilcarbamato de butilo.

20 4. Uso de los compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para preparar un medicamento para el tratamiento o la prevención del dolor, el tratamiento de la epilepsia, el tratamiento de trastornos ligados a la neurodegeneración y en particular accidentes cerebrovasculares, traumatismo cerebral o el tratamiento de trastornos bipolares o del síndrome de colon irritable.

5. Uso de acuerdo con la reivindicación 4, para preparar un medicamento para el tratamiento de accidentes cerebrovasculares o el tratamiento de traumatismo cerebral.

25 6. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, para su uso como un medicamento.