

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 373 875**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/4184** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **03713918 .5**
- 96 Fecha de presentación: **05.03.2003**
- 97 Número de publicación de la solicitud: **1482931**
- 97 Fecha de publicación de la solicitud: **08.12.2004**

54 Título: **DERIVADOS DE AZOL MONO Y BICÍCLICOS QUE INHIBEN LA INTERACCIÓN DE LIGANDOS CON RAGE.**

30 Prioridad:  
**05.03.2002 US 361983 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**09.02.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**09.02.2012**

73 Titular/es:  
**TRANSTECH PHARMA, INC.  
SUITE 110, 4170 MENDENHALL OAKS PARKWAY  
HIGH POINT, NC 27265, US**

72 Inventor/es:  
**MJALLI, Adnan, M., M.;**  
**ANDREWS, Robert, C.;**  
**GOPALASWAMY, Ramesh;**  
**HARI, Anitha;**  
**AVOR, Kwasi;**  
**QABAJA, Ghassan;**  
**GUO, Xiao-Chuan;**  
**GUPTA, Suparna;**  
**JONES, David, R. y**  
**CHEN, Xin**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

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).

ES 2 373 875 T3

## DESCRIPCIÓN

Derivados de azol mono y bicíclicos que inhiben la interacción de ligandos con RAGE

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a compuestos que son moduladores del receptor para productos finales glicosilados avanzados (RAGE) y a la interacción con sus ligandos tales como productos finales glicosilados avanzados (AGE), S100/calgranulina/EN-RAGE,  $\beta$ -amiloide y anfoterina, para el manejo, tratamiento, control, o como un tratamiento complementario de enfermedades producidas por RAGE.

**Antecedentes de la invención**

10 La incubación de proteínas o lípidos con azúcares aldosa produce glicosilación no enzimática y oxidación de grupos amino en proteínas para formar aductos de Amadori. Con el tiempo, los aductos se someten a transposiciones adicionales, deshidrataciones y reticulación con otras proteínas para formar complejos conocidos como productos finales de glicosilación avanzada (AGE). Los factores que promueven la formación de AGE incluyeron renovación de proteína retardada (por ejemplo, como en amiloidosis), acumulación de macromoléculas que tienen alto contenido de lisina y altos niveles de glucosa en sangre (por ejemplo, como en diabetes) (Hori y col., J. Biol. Chem. 270: 25752-761, (1995)). Los AGE participan en una variedad de trastornos que incluyen complicaciones asociadas a diabetes y envejecimiento normal. Los 2-aminoimidazoles que pueden inhibir la formación de AGE se desvelan en el documento US 5.358.960.

15 Los AGE muestran unión específica y saturable a los receptores de la superficie celular sobre células endoteliales de la microvasculatura, monocitos y macrófagos, células de músculo liso, células mesangiales y neuronas. El receptor para productos finales glicosilados avanzados (RAGE) es un miembro de la superfamilia de las inmunoglobulinas de las moléculas de la superficie celular. El dominio extracelular (extremo N) de RAGE incluye tres regiones de tipo inmunoglobulina, un dominio de tipo V (variable), seguido de dos dominios de tipo C (constantes) (Neeper y col., J. Biol. Chem. 267:149998-15004 (1992)). Un único dominio que atraviesa la membrana y una cola citosólica corta altamente cargada siguen al dominio extracelular. El dominio extracelular del extremo N puede aislarse por proteólisis de RAGE para generar RAGE soluble (sRAGE) que comprende los dominios V y C.

20 RAGE se expresa en la mayoría de los tejidos y en particular se encuentra en neuronas corticales durante la embriogénesis (Hori y col., J. Biol. Chem. 270:25752-761 (1995)). Niveles elevados de RAGE también se encuentran en tejidos envejecidos (Schleicher y col., J. Clin. Invest. 99 (3): 457-468 (1997)), y la retina diabética, vasculatura y riñón (Schmidt y col., Nature Med. 1:1002-1004 (1995)). La activación de RAGE en diferentes tejidos y órganos conduce a varias consecuencias patofisiológicas. RAGE participa en una variedad de afecciones que incluyen: inflamación aguda y crónica (Hofmann y col., Cell 97:889-901 (1999)), el desarrollo de complicaciones tardías diabéticas tales como aumento de la permeabilidad vascular (Wautier y col., J. Clin. Invest. 97:238-243 (1995)), nefropatía (Teillet y col., J. Am. Soc. Nephrol. 11:1488-1497 (2000)), aterosclerosis (Vlassara y col., The Finnish Medical Society DUODECIM, Ann. Med. 28:419-426 (1996)) y retinopatía (Hammes y col., Diabetologia 42:603-607 (1999)). RAGE también participa en enfermedad de Alzheimer (Yan y col., Nature 382: 685-691, (1996)), disfunción eréctil y en invasión y metástasis tumoral (Taguchi y col., Nature 405: 354-357, (2000)).

25 Además de AGE, otros compuestos pueden unirse a y modular RAGE. En el desarrollo normal, RAGE interactúa con la anfoterina, un polipéptido que media en la excreción de neuritas en neuronas embrionarias cultivadas (Hori y col., 1995). También se ha mostrado que RAGE interactúa con EN-RAGE, una proteína que tiene similitud sustancial con la calgranulina (Hofmann y col., Cell 97:889-901 (1999)). También se ha mostrado que RAGE interactúa con  $\beta$ -amiloide (Yan y col., Nature 389:589-595, (1997); Yan y col., Nature 382:685-691 (1996); Yan y col., Proc. Natl. Acad. Sci., 94:5296-5301 (1997)).

30 Se ha mostrado que la unión de ligandos tales como AGE, S100/calgranulina/EN-RAGE,  $\beta$ -amiloide, CML (N<sup>ε</sup>-carboximetil-lisina) y anfoterina a RAGE modifica la expresión de una variedad de genes. Por ejemplo, en muchos tipos de células la interacción entre RAGE y sus ligandos genera estrés oxidativo que, por tanto, produce la activación del factor de transcripción sensible a radicales libres NF- $\kappa$ B y la activación de genes regulados por NF- $\kappa$ B tales como las citocinas IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  y similares. Además, se han mostrado que varias otras rutas reguladoras tales como aquellas que implican p21ras, MAP cinasas, ERK1 y ERK2 se activan por la unión de AGE y otros ligandos a RAGE. En realidad, la transcripción del propio RAGE está regulada al menos en parte por NF- $\kappa$ B. Por tanto, una espiral ascendente y frecuentemente perjudicial es abastecida por un bucle de retroalimentación positivo iniciado por la unión a ligando. Por tanto, la unión antagonista de ligandos fisiológicos a RAGE es la diana de los inventores para la regulación por disminución de los cambios patofisiológicos ocasionados por concentraciones en exceso de AGE y otros ligandos para RAGE.

35 Por tanto, existe la necesidad del desarrollo de compuestos que antagonicen la unión de ligandos fisiológicos al receptor para RAGE.

**Resumen de la invención**

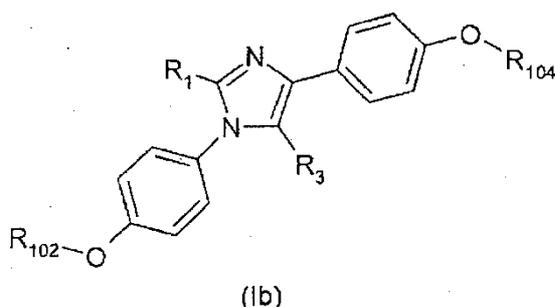
La presente invención proporciona compuestos de imidazol sustituidos. Realizaciones de la presente invención proporcionan compuestos de fórmula (Ib) como se representa más adelante, procedimientos para su preparación, composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos y los compuestos para su uso en el tratamiento de trastornos humanos o animales. Los compuestos de la invención son útiles como moduladores de la interacción del receptor para productos finales glicosados avanzados (RAGE) con sus ligandos tales como productos finales glicosados avanzados (AGE), S 100/calgranulina/EN-RAGE,  $\beta$ -amiloide y anfoterina. Los compuestos son útiles en una variedad de aplicaciones que incluyen el manejo, tratamiento, control y/o como un complemento de enfermedades en seres humanos producidas por RAGE. Tales enfermedades o estados de enfermedad incluyen inflamación aguda y crónica, el desarrollo de complicaciones tardías diabéticas tales como aumento de la permeabilidad vascular, nefropatía, aterosclerosis y retinopatía, el desarrollo de enfermedad de Alzheimer, disfunción eréctil e invasión y metástasis tumoral.

**Descripción detallada de la invención**

En un primer aspecto, la presente invención proporciona ciertos compuestos de azol sustituidos. Tales compuestos son útiles en la modulación, preferentemente en la inhibición, de la interacción de RAGE con sus ligandos fisiológicos, como se tratará más abajo en más detalle.

La presente invención proporciona:

un compuesto de fórmula (Ib)



en la que  
 R<sub>1</sub> es hidrógeno, -arilo, -heteroarilo, -cicloalquilo, -heterociclilo, -alquilo, -alquenilo, -alquilen-arilo, -alquilen-heteroarilo, -alquilen-heterociclilo, -alquilen-cicloalquilo, -cicloalquilarilo fusionado, -cicloalquilheteroarilo fusionado, -heterociclilarilo fusionado, -heterocicliheteroarilo fusionado, -alquilen-cicloalquilarilo fusionado, -alquilen-cicloalquilheteroarilo fusionado, -alquilen-heterociclilarilo fusionado, -alquilen-heterocicliheteroarilo fusionado o -G<sub>1</sub>-G<sub>2</sub>-G<sub>3</sub>-R<sub>5</sub>

en la que  
 G<sub>1</sub> y G<sub>3</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: alquilenlo, alquenileno, alquinileno, cicloalquileno, heterociclileno, arileno, heteroarileno, (aril)alquilenlo, (heteroaril)alquilenlo, (aril)alquenileno, (heteroaril)alquenileno, y un enlace directo;

G<sub>2</sub> es -O-, -S-, -S(O)-, -N(R<sub>6</sub>)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -C(O)-, -CO<sub>2</sub>-, -C(O)N(R<sub>6</sub>)-, N(R<sub>6</sub>)C(O)-, -S(O<sub>2</sub>)N(R<sub>6</sub>)-, N(R<sub>6</sub>)S(O<sub>2</sub>)-, -O-alquilen-C(O)-, -(O)C-alquilen-O-, -O-alquilen-, -alquilen-O-, alquilenlo, alquenileno, alquinileno, cicloalquileno, heterociclileno, arileno, heteroarileno, cicloalquilarilo fusionado, cicloalquilheteroarilo fusionado, heterociclilarilo fusionado, heterocicliheteroarilo fusionado o un enlace directo, en las que R<sub>6</sub> es hidrógeno, arilo, alquilo, -alquilen-arilo, alcoxi, o -alquilen-O-arilo; y

R<sub>5</sub> es hidrógeno, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, -alquilen-arilo, -alquilen-heteroarilo, -alquilen-heterociclilo, -alquilen-cicloalquilo, cicloalquilarilo fusionado, cicloalquilheteroarilo fusionado, heterociclilarilo fusionado, heterocicliheteroarilo fusionado; -alquilen-cicloalquilarilo fusionado, -alquilen-cicloalquilheteroarilo fusionado, -alquilen-heterociclilarilo fusionado o -alquilen-heterocicliheteroarilo fusionado;

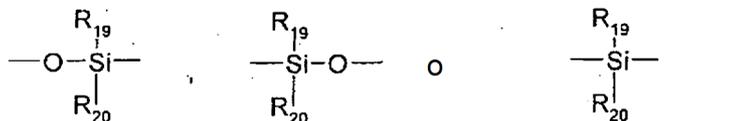
R<sub>3</sub> es hidrógeno o alquilo; y  
 R<sub>102</sub> y R<sub>104</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en:

- a) -H;
- b) -alquilo;
- c) -arilo;
- d) -heteroarilo;
- e) -alquilen-heteroarilarilo;
- f) -alquilen-arilo;
- g) -alquilen-W<sub>2</sub>-R<sub>18</sub>;
- h) -Y<sub>4</sub>-NR<sub>23</sub>R<sub>24</sub>;

- i)  $-Y_4-NH-C(=NR_{25})NR_{23}R_{24}$ ;
- j)  $-Y_4-C(=NR_{25})NR_{23}R_{24}$ ; y
- k)  $-Y_4-Y_5-A_2$ ;

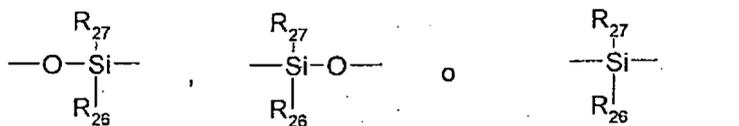
en las que

- 5  $W_2$  es  $-CH_2-$ ,  $-O-$ ,  $-N(H)-$ ,  $-S-$ ,  $SO_2-$ ,  $-CON(H)-$ ,  $-NHC(O)-$ ,  $-NHCON(H)-$ ,  $-NHSO_2-$ ,  $-SO_2N(H)-$ ,  $-C(O)-O-$ ,  $-NHSO_2NH-$ ,  $-O-S(O)_2-$ ,  $-O-CO-$ ,



en las que  $R_{19}$  y  $R_{20}$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, arilo, alquilo, -alquilen-arilo, alcoxi y -alquilen-O-arilo; y

- 10  $R_{18}$  es arilo, alquilo, -alquilen-arilo, -alquilen-heteroarilo o -alquilen-arilo;  
 $Y_5$  es un enlace directo,  $-CH_2-$ ,  $-O-$ ,  $-N(H)-$ ,  $-S-$ ,  $SO_2-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-CON(H)-$ ,  $-NHC(O)-$ ,  $-NHCON(H)-$ ,  $-NHSO_2-$ ,  $-SO_2N(H)-$ ,  $-C(O)-O-$ ,  $-NHSO_2NH-$ ,  $-O-CO-$ ,



en las que  $R_{27}$  y  $R_{26}$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: arilo, alquilo, -alquilen-arilo, alcoxi y -alquil-O-arilo;

15  $Y_4$  es

- a) -alquilenlo;
- b) -alquenileno;
- c) -alquinileno;
- 20 d) -arileno;
- e) -heteroarileno;
- f) -cicloalquileno;
- g) -heterociclileno;
- h) -alquilen-arileno;
- 25 i) -alquilen-heteroarileno;
- j) -alquilen-cicloalquileno;
- k) -alquilen-heterociclileno;
- l) -arilen-alquilenlo;
- m) -heteroarilen-alquilenlo;
- 30 n) -cicloalquilen-alquilenlo;
- o) -heterociclilen-alquilenlo;
- p)  $-O-$ ;
- q)  $-S-$ ;
- 35 r)  $-S(O_2)-$ ; o
- s)  $-S(O)-$ ;

en el que dichos grupos alquilenlo puede contener opcionalmente uno o más átomos de O, S, S(O) o  $SO_2$ ;

$A_2$  es

- a) heterociclilo, arilheterociclilo fusionado o heteroarilheterociclilo fusionado que contiene al menos un átomo de nitrógeno básico,
- 40 b) -imidazolilo, o
- c) -piridilo;

$R_{23}$ ,  $R_{24}$  y  $R_{25}$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, arilo, heteroarilo, -alquilen-heteroarilo, alquilo, -alquilen-arilo, -alquilen-O-arilo y -alquilen-O-heteroarilo; y  $R_{23}$  y  $R_{24}$  pueden considerarse en conjunto para formar un anillo que tiene la fórmula  $-(CH_2)_s-X_3-(CH_2)_t-$  unido al átomo de nitrógeno al que  $R_{23}$  y  $R_{24}$  están unidos

45 en la que

s y t son, independientemente, 1, 2, 3 ó 4;

$X_3$  es un enlace directo,  $-CH_2-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O_2)-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-CON(H)-$ ,  $-NHC(O)-$ ,  $-NHCON(H)-$ ,  $-NHSO_2-$ ,  $-SO_2N(H)-$ ,  $-C(O)-O-$ ,  $-O-C(O)-$ ,  $-NHSO_2NH-$ ,



$R_{102}$  es un grupo de fórmula  $-Y_4-NR_{23}R_{24}$ ,  $-Y_4-NH-C(=NR_{25})NR_{23}R_{24}$ ,  $-Y_4-C(=NR_{25})NR_{23}R_{24}$  o  $-Y_4-Y_5-A_2$ ;  $R_{104}$  es un grupo de fórmula  $-Y_4-NR_{23}R_{24}$ ,  $-Y_4-NH-C(=NR_{25})NR_{23}R_{24}$ ,  $-Y_4-C(=NR_{25})NR_{23}R_{24}$  o  $-Y_4-Y_5-A_2$ ; con la condición de que no más de uno de  $R_{23}$ ,  $R_{24}$  y  $R_{25}$  sea arilo o heteroarilo; y en los que

5 los grupos alquilo y/o arilo de  $R_{102}$  y  $R_{104}$  puede estar opcionalmente sustituidos 1-4 veces con un grupo sustituyente, en el que dicho(s) grupo(s) sustituyente(s) se selecciona(n) independientemente del grupo que consiste en:

- 10 a) halógeno;  
b) perhaloalquilo;  
c) alquilo;  
d) ciano;  
e) alquiloxi;  
f) arilo; o  
g) ariloxi

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 En un grupo de realizaciones preferidas del compuesto de fórmula (Ib),  $R_1$  es un grupo hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, iso-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 3-butenilo, terc-butilo, 3-ciclohexil-propilo, 3-fenoxi-propilo, metoximetilo, 4-fluoro-fenilo, 3-(4-clorofenoxi)-propilo, 2,4,4-trimetil-pentilo, 1-etilpropilo, 1-propil-butilo, benciloximetilo, 2-ciclopropil-etilo, 2-fenil-etilo, 4-terc-butilfenoximetilo, 4-terc-butilciclohexilo, 4-etilciclohexilo, 4-butilciclohexilo, 3-metoxicarbonil-1-propilo o 2-(piridin-3-il)-etilo y  $R_3$  es hidrógeno.

20 En otro grupo de realizaciones preferidas del compuesto de fórmula (Ib),  $R_{102}$  y  $R_{104}$  son independientemente 2-(4-clorofenil)-etilo, 3-(N,N'-dietilamino)-propilo, 2-amino-etilo, 2-(N-metil-N'-piridin-4-il-amino)-etilo, 2-(N-etil-N'-piridin-4-il-amino)-etilo, 2-(N-piridin-4-il-amino)-etoxi, 4-(4-amino-piridin-3-il-oxi), 4-(piridin-4-il)-amino, 2-(N,N'-bis-piridin-2-ilmetil-amino)-etilo, 2-(guanidinil)-etilo, 2-[4-(piridin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etilo, 2-(N-metil-N'-3-metilpiridin-4-il-amino)-etilo, 4-hidroxi-pirrolidin-2-ilmetilo, 4-amino-3,5-dimetil-pirrolidin-2-ilmetilo, dibenzofuran-2-ilo, 3-(piperazin-1-il)-propilo, piperazin-4-ilo, 5-(piperazin-1-il)-pentilo, 3-(N,N'-dimetilamino)-propilo, 3-fluoro-4-trifluorometil-fenilo, 4-fluoro-3-trifluorometil-fenilo, 4-fenil-fenilo, 3-trifluorometoxifenilo, 4-trifluorometil-bencilo, 3,4-dicloro-fenilo, 2,4-dicloro-fenilo, 1-etil-piperidin-3-ilo, bencilo, (1-etil-piperidin-3-il)-metilo, 4-fenoxi-bencilo, 4-benciloxi bencilo, 2-bencenosulfonilmetil-bencilo, 3,4,5-trimetoxibencilo, 2-(pirrolidin-1-il)-etilo, 2-(piperidin-1-il)-etilo, 2,2'-dimetil-3-(N,N'-dimetilamino)-propilo, 2-(N,N'-diisopropilamino)-etilo, 3-(2,6-diclorofenil)-4-metil-isoxazol-5-ilmetilo, 4-bromo-bencilo, 4-clorofenilo, 4-((1-etil-piperidin-4-il)-metilamino)-fenilo, 3,3-difenilpropilo, 3,3-bis-(4-fluorofenil)-propilo, 3,3-bis-(4-clorofenil)-alilo, 4-(4-clorofenoxi)-naftalenilo, 4-[2-(bifenil-4-il)-acetamido]-fenilo, 2-(9H-carbazol)-etilo, 4-metoxifenilo, 4-terc-butil-fenilo o naftilen-2-ilmetilo.

35 En otro grupo de realizaciones preferidas del compuesto de fórmula (Ib),  $R_1$  es -alquilo, -alquilen-cicloalquilen-alquilo, -cicloalquilo, -heterociclilo, -alquilen-cicloalquilo, -alquilen-heteroarilo, -alquilen-heterociclilo o -alquilen-heterocicliilen-alquilo;  $R_3$  es hidrógeno;  $R_{102}$  es -arilo o -alquilen-arilo sustituido con al menos uno de un grupo halógeno, perhaloalquilo o alcoxi; y  $R_{104}$  es  $-Y_4-NR_{23}R_{24}$  o  $-Y_4-Y_5-A_2$ .

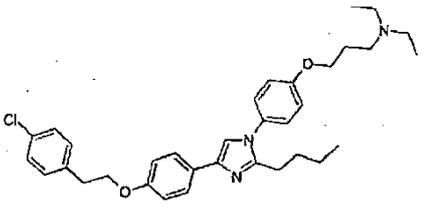
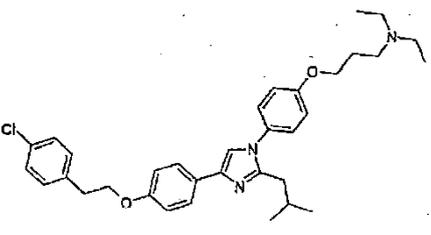
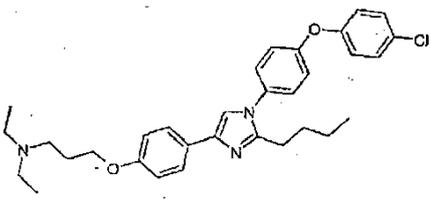
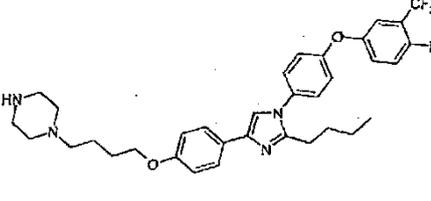
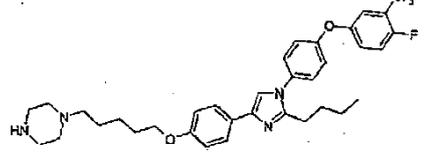
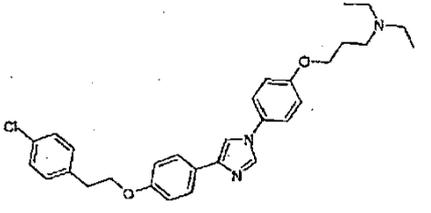
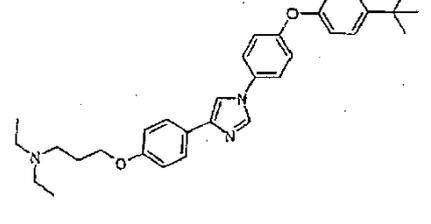
40 En otro grupo de realizaciones preferidas del compuesto de fórmula (Ib),  $R_1$  es -heterociclilo, heterocicliilen-heteroarilo, -alquilen-cicloalquilo, -alquilen-heteroarilo, -alquilen-heterociclilo o -alquilen-heterocicliilen-alquilo;  $R_3$  es hidrógeno; y  $R_{102}$  y  $R_{104}$  son independientemente -arilo, -alquilen-arilo,  $-Y_4-NR_{23}R_{24}$  o  $-Y_4-Y_5-A_2$  en las que  $Y_4$  es alquilen en las que los grupos alquilo o arilo están opcionalmente sustituidos con al menos uno de un grupo halógeno, perhaloalquilo o alcoxi, y en las que al menos uno de  $R_{102}$  y  $R_{104}$  es  $-Y_4-NR_{23}R_{24}$  o  $-Y_4-Y_5-A_2$  en las que  $Y_4$  comprende alquilen.

45 En los compuestos de fórmula (Ib) debe entenderse que los diversos grupos funcionales representados tienen un punto de unión al grupo funcional que tiene el guión. En otras palabras, en el caso de -alquil  $C_{1-6}$ -arilo debe entenderse que el punto de unión es el grupo alquilo; un ejemplo sería bencilo. En el caso de un grupo tal como -C(O)-NH-alquil  $C_{1-6}$ -arilo el punto de unión es el carbono de carbonilo.

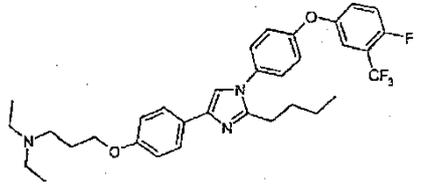
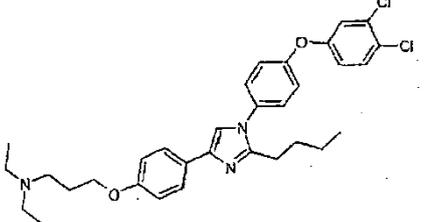
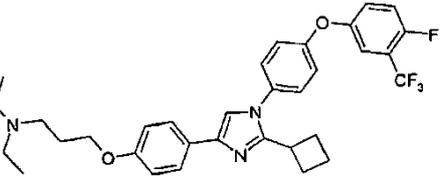
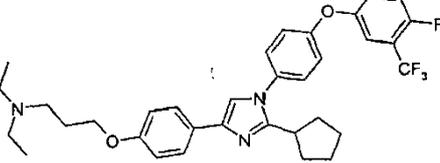
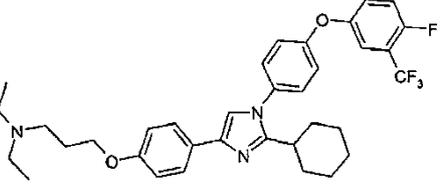
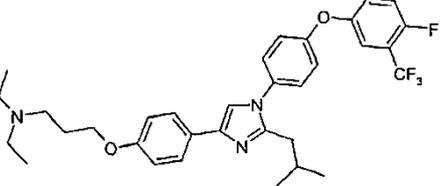
50 Dentro del alcance de la invención también están incluidos los enantiómeros individuales de los compuestos representado por la fórmula (Ib) anterior, además de cualquier mezcla completamente o parcialmente racémica de los mismos. La presente invención también cubre los enantiómeros individuales de los compuestos representados por la fórmula anterior como mezclas con diaestereoisómeros de los mismos en los que uno o más estereocentros están invertidos.

Compuestos de la presente invención preferidos por su alta actividad biológica se enumeran por nombre en la siguiente Tabla 1.

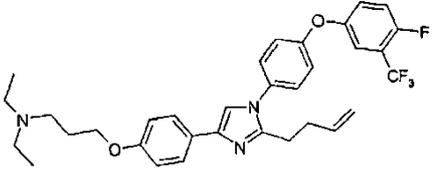
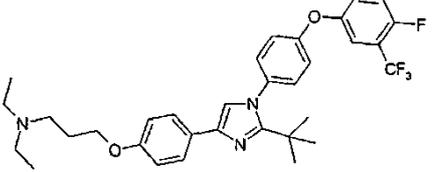
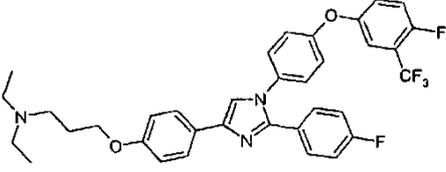
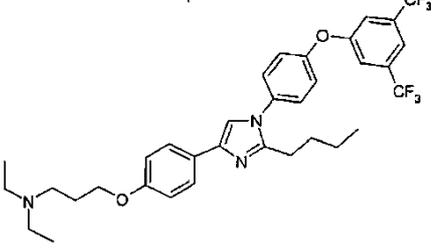
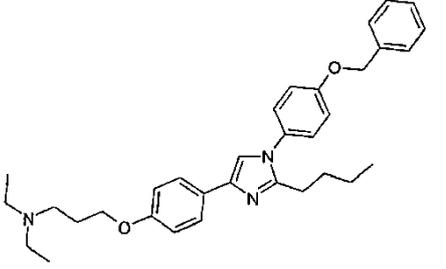
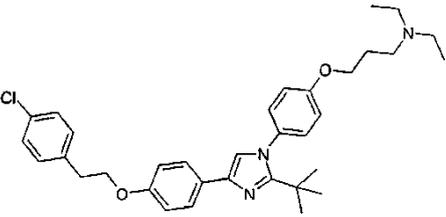
Tabla 1

Ej.	Estructura	Nombre
404		<p>{3-[4-(2-butil-4-{4-[2-(4-cloro-fenil)-etoxi]-fenil}-imidazol-1-il)-fenoxi]-propil}-dietil-amina</p>
405		<p>{3-[4-(4-{4-[2-(4-cloro-fenil)-etoxi]-fenil}-2-isobutil-imidazol-1-il)-fenoxi]-propil}-dietil-amina</p>
406		<p>[3-(4-(2-butil-1-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-1H-imidazol-4-il)-fenoxi)-propil]-dietil-amina</p>
407		<p>1-[4-(4-(2-butil-1-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-1H-imidazol-4-il)-fenoxi)-butil]-piperazina</p>
409		<p>1-[5-(4-(2-butil-1-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-1H-imidazol-4-il)-fenoxi)-pentil]-piperazina</p>
410		<p>{3-[4-(4-{4-[2-(4-cloro-fenil)-otoxi]-fenil}-imidazol-1-il)-fenoxi]-propil}-dietil-amina</p>
412		<p>[3-(4-{1-[4-(4-terc-butil-fenoxi)-fenil]-1H-imidazol-4-il)-fenoxi]-propil}-dietil-amina</p>

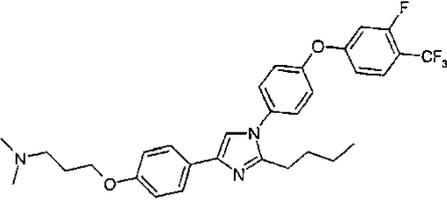
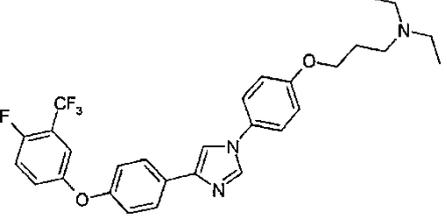
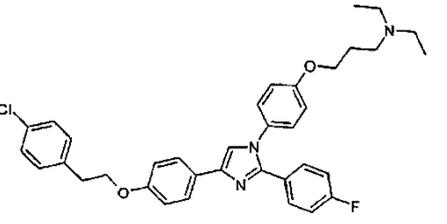
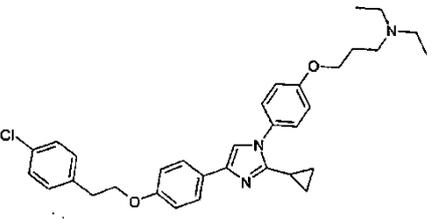
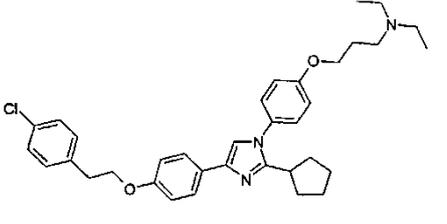
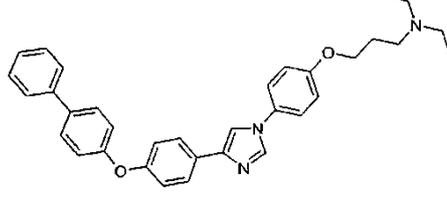
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre
413		[3-(4-{2-butil-1-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-1H-imidazol-4-il}-fenoxi)-propil]-dietil-amina
415		[3-(4-{2-butil-1-[4-(3,4-dicloro-fenoxi)-fenil]-1H-imidazol-4-il}-fenoxi)-propil]-dietil-amina
416		[3-(4-{2-ciclobutil-1-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-1H-imidazol-4-il}-fenoxi)-propil]-dietil-amina
417		[3-(4-{2-ciclopentil-1-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-1H-imidazol-4-il}-fenoxi)-propil]-dietil-amina
418		[3-(4-{2-ciclohexil-1-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-1H-imidazol-4-il}-fenoxi)-propil]-dietil-amina
419		dietil-[3-(4-{1-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-2-isobutil-1H-imidazol-4-il}-fenoxi)-propil]-amina

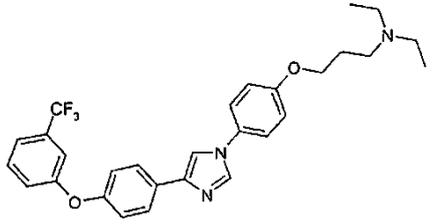
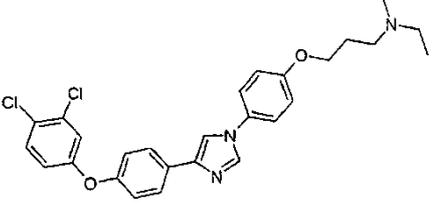
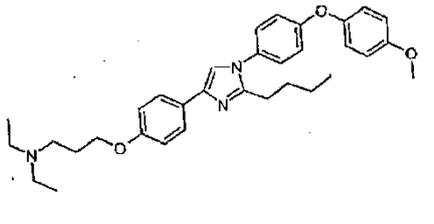
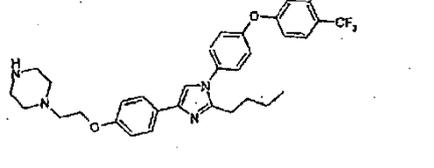
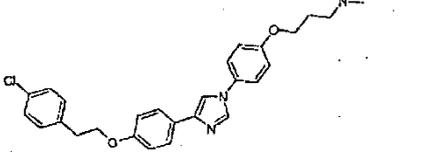
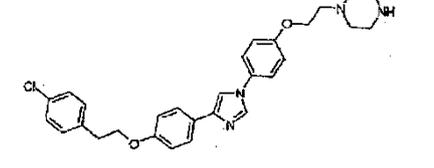
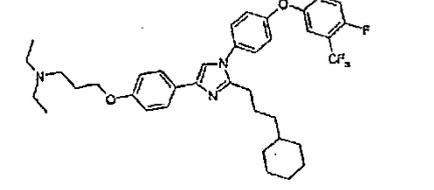
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre
420		[3-(4-{2-but-3-enil-1-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-1H-imidazol-4-il}-fenoxi)-propil]-dietil-amina
421		[3-(4-{2-terc-butil-1-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-1H-imidazol-4-il}-fenoxi)-propil]-dietil-amina
422		dietil-[3-(4-{2-(4-fluoro-fenil)-1-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-1H-imidazol-4-il}-fenoxi)-propil]-amina
423		[3-(4-{1-[4-(3,5-bis-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-2-butil-1H-imidazol-4-il}-fenoxi)-propil]-dietil-amina
424		(3-{4-[1-(4-benciloxi-fenil)-2-butil-1H-imidazol-4-il]-fenoxi}-propil)-dietil-amina
425		{3-[4-(2-terc-butil-4-{4-[2-(4-cloro-fenil)-etoxi]-fenil}-imidazol-1-il)-fenoxi]-propil]-dietil-amina

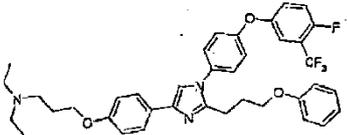
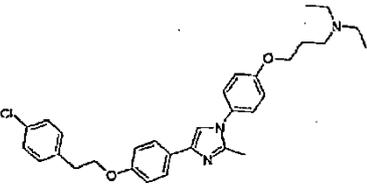
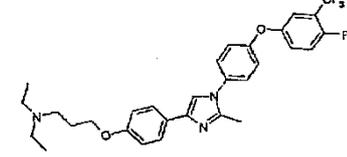
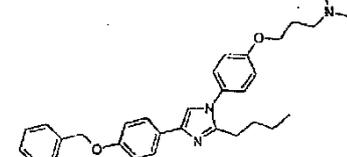
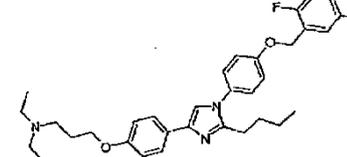
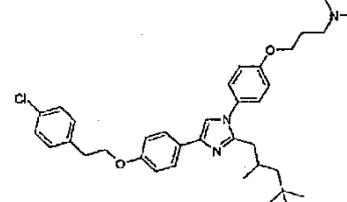
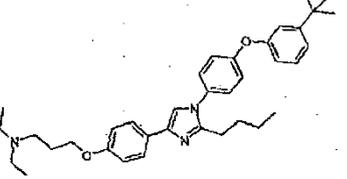
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre
426		[3-(4-{2-butil-1-[4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-1H-imidazol-4-il}-fenoxi)-propil]-dietil-amina
427		dietil-[3-(4-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-imidazol-1-il}-fenoxi)-propil]-amina
428		(3-{4-[4-{4-[2-(4-cloro-fenil)-etoxi]-fenil]-2-(4-fluoro-fenil)-imidazol-1-il]-fenoxi}-propil)-dietil-amina
429		{3-[4-(4-{4-[2-(4-cloro-fenil)-etoxi]-fenil]-2-ciclopropil-imidazol-1-il}-fenoxi)-propil]-dietil-amina
430		{3-[4-(4-{4-[2-(4-cloro-fenil)-etoxi]-fenil]-2-ciclopentil-imidazol-1-il}-fenoxi)-propil]-dietil-amina
431		[3-(4-{4-[4-(bifenil-4-iloxi)-fenil]-imidazol-1-il}-fenoxi)-propil]-dietil-amina

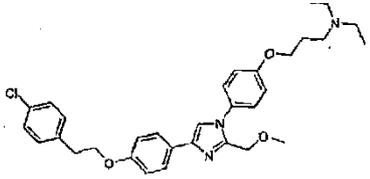
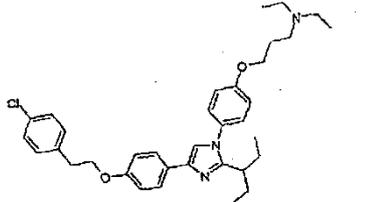
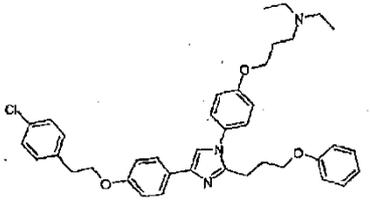
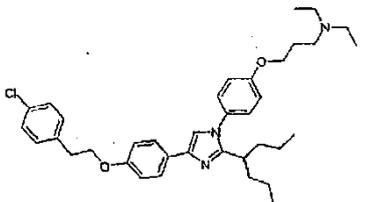
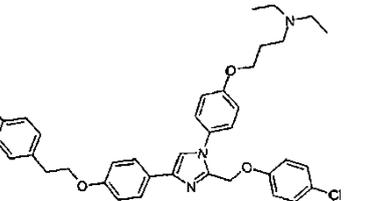
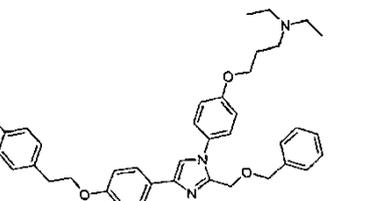
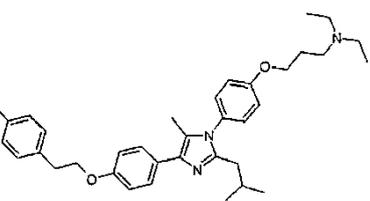
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre
432		<p>dietil-[3-(4-{4-[4-(3-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-imidazol-1-il}-fenoxi)-propil]-amina</p>
433		<p>[3-(4-{4-[4-(3,4-dicloro-fenoxi)-fenil]-imidazol-1-il}-fenoxi)-propil]-dietil-amina</p>
434		<p>[3-(4-{2-butil-1-[4-(4-metoxi-fenoxi)-fenil]-1H-imidazol-4-il}-fenoxi)-propil]-dietil-amina</p>
435		<p>1-[2-(4-{2-butil-1-[4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-1H-imidazol-4-il}-fenoxi)-etil]-piperazina</p>
436		<p>{3-[4-(4-{4-[2-(4-cloro-fenil)-etoxi]-fenil}-imidazol-1-il)-fenoxi]-propil}-dimetil-amina</p>
438		<p>1-[2-[4-(4{4-[2-(4-cloro-fenil)-etoxi]-fenil}-imidazol-1-il)-fenoxi]-etil]-piperazina</p>
439		<p>[3-(4-{2-(3-ciclohexil-propil)-1-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-1H-imidazol-4-il}-fenoxi)-propil]-dietil-amina</p>

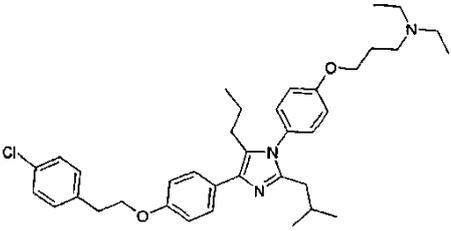
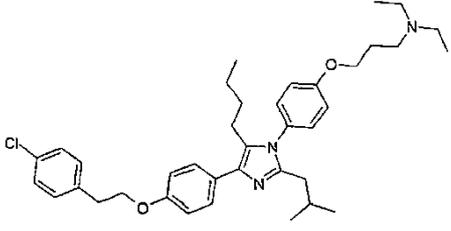
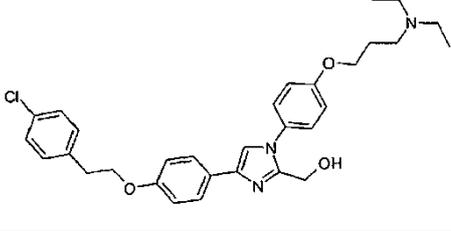
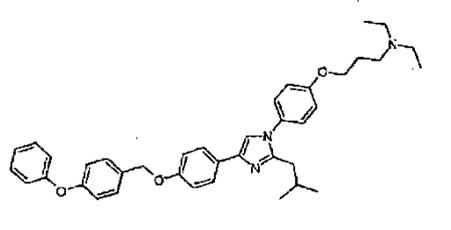
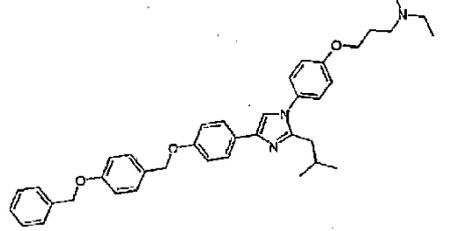
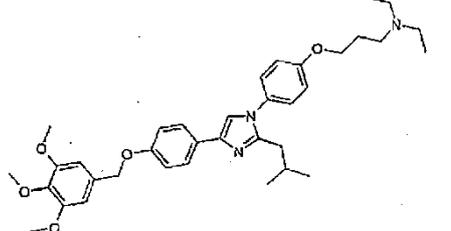
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre
440		dietil-(3-{4-[1-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenoxy)-fenil]-2-(3-fenoxy-propil)-1H-imidazol-4-il]-fenoxy}-propil)-amina
441		{3-[4-(4-[4-[2-(4-cloro-fenil)-etoxi]-fenil]-2-metil-imidazol-1-il)-fenoxy]-propil}-dietil-amina
443		dietil-[3-(4-{1-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenoxy)-fenil]-2-metil-1H-imidazol-4-il}-fenoxy)-propil]-amina
444		(3-{4-[4-(4-benciloxi-fenil)-2-butil-imidazol-1-il]-fenoxy}-propil)-dietil-amina
445		[3-(4-{2-butil-1-[4-(2,5-difluoro-benciloxi)-fenil]-1H-imidazol-4-il}-fenoxy)-propil]-dietil-amina
447		(3-{4-[4-(4-[2-(4-cloro-fenil)-etoxi]-fenil]-2-(2,4,4-trimetil-pentil)-imidazol-1-il]-fenoxy}-propil)-dietil-amina
449		[3-(4-{2-butil-1-[4-(3-terc-butil-fenoxy)-fenil]-1H-imidazol-4-il}-fenoxy)-propil]-dietil-amina

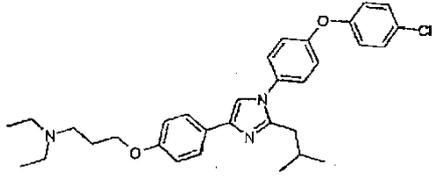
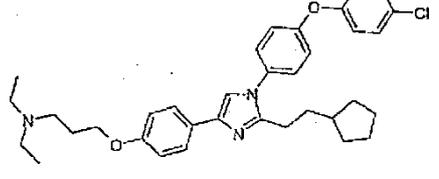
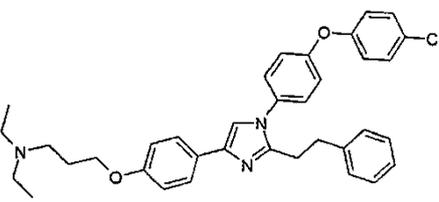
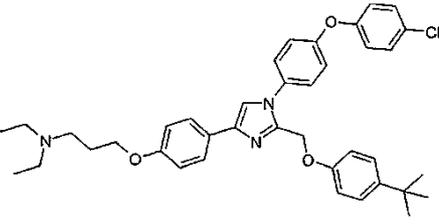
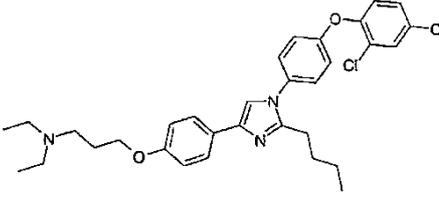
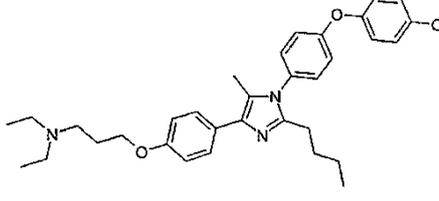
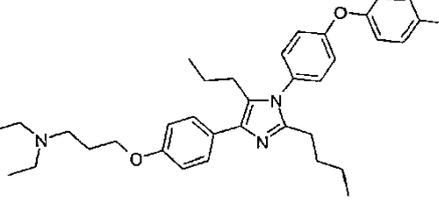
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre
450		<p>{3-[4-(4-[4-[2-(4-cloro-fenil)-etoxi]-fenil]-2-metoximetil-imidazol-1-il)-fenoxi]-propil}-dietil-amina</p>
451		<p>(3-{4-[4-[4-[2-(4-cloro-fenil)-etoxi]-fenil]-2-(1-etil-propil)-imidazol-1-il]-fenoxi}-propil)-dietil-amina</p>
452		<p>(3-{4-[4-[4-[2-(4-cloro-fenil)-etoxi]-fenil]-2-(3-fenoxi-propil)-imidazol-1-il]-fenoxi}-propil)-dietil-amina</p>
453		<p>(3-{4-[4-[4-[2-(4-cloro-fenil)-etoxi]-fenil]-2-(1-propil-butil)-imidazol-1-il]-fenoxi}-propil)-dietil-amina</p>
454		<p>{3-[4-(2-(4-cloro-fenoximetil)-4-[4-[2-(4-cloro-fenil)-etoxi]-fenil]-imidazol-1-il)-fenoxi]-propil}-dietil-amina</p>
455		<p>{3-[4-(2-benciloximetil-4-[4-[2-(4-cloro-fenil)-etoxi]-fenil]-imidazol-1-il)-fenoxi]-propil}-dietil-amina</p>
456		<p>{3-[4-(4-[4-[2-(4-cloro-fenil)-etoxi]-fenil]-2-isobutil-5-metil-imidazol-1-il)-fenoxi]-propil}-dietil-amina</p>

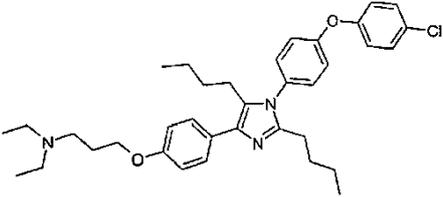
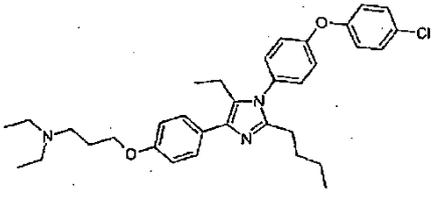
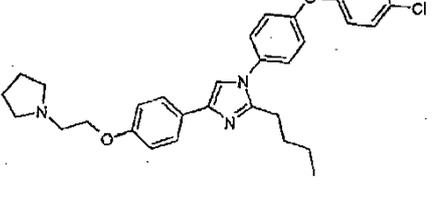
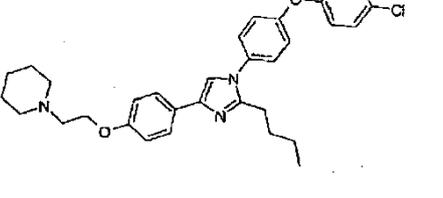
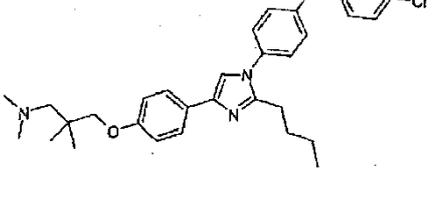
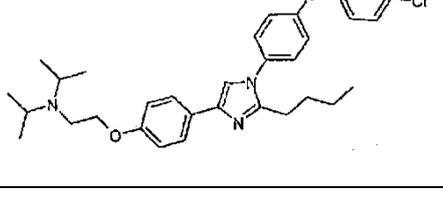
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre
457		<p>{3-[4-(4-[4-[2-(4-cloro-fenil)-etoxi]-fenil]-2-isobutil-5-propil-imidazol-1-il)-fenoxi]-propil]-dietil-amina</p>
458		<p>{3-[4-(5-butil-4-[4-[2-(4-cloro-fenil)-etoxi]-fenil]-2-isobutil-imidazol-1-il)-fenoxi]-propil]-dietil-amina</p>
459		<p>{4-[4-[2-(4-cloro-fenil)-etoxi]-fenil]-1-[4-(3-dietilamino-propoxi)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-MeOH</p>
460		<p>dietil-[3-(4-[2-isobutil-4-[4-(4-fenoxi-benciloxi)-fenil]-imidazol-1-il)-fenoxi]-propil]-amina</p>
461		<p>[3-(4-[4-[4-(4-benciloxi-benciloxi)-fenil]-2-isobutil-imidazol-1-il)-fenoxi]-propil]-dietil-amina</p>
463		<p>dietil-[3-(4-[2-isobutil-4-[4-(3,4,5-trimetoxi-benciloxi)-fenil]-imidazol-1-il)-fenoxi]-propil]-amina</p>

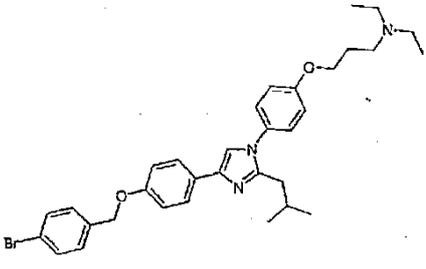
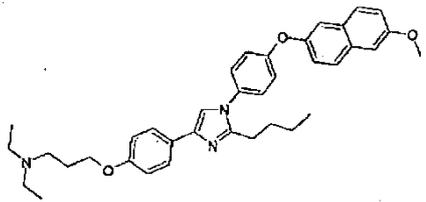
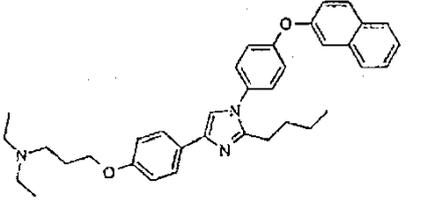
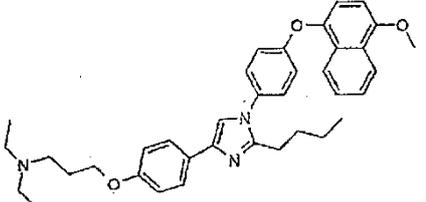
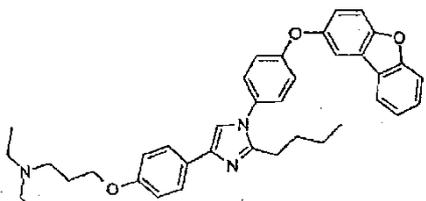
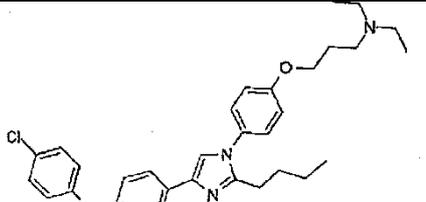
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre
464		[3-(4-{1-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-2-isobutil-1H-imidazol-4-il}-fenoxi)-propil]-dietil-amina
465		[3-(4-{4-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-2-(2-ciclopentil-etil)-1H-imidazol-4-il}-fenoxi)-propil]-dietil-amina
466		[3-(4-{1-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-2-fenetil-1H-imidazol-4-il}-fenoxi)-propil]-dietil-amina
467		[3-(4-{2-(4-terc-butil-fenoximetil)-1-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-1H-imidazol-4-il}-fenoxi)-propil]-dietil-amina
468		[3-(4-{2-butil-1-[4-(2,4-dicloro-fenoxi)-fenil]-1H-imidazol-4-il}-fenoxi)-propil]-dietil-amina
469		[3-(4-{2-butil-1-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-5-metil-1H-imidazol-4-il}-fenoxi)propil]-dietil-amina
470		[3-(4-{2-butil-1-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-5-propil-1H-imidazol-4-il}-fenoxi)-propil]-dietil-amina

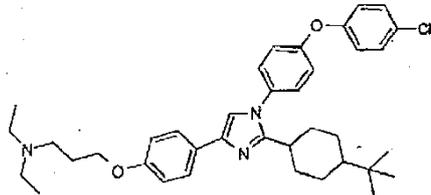
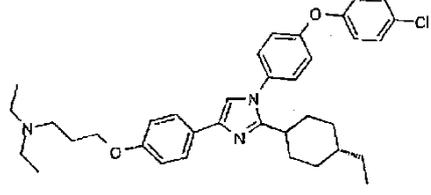
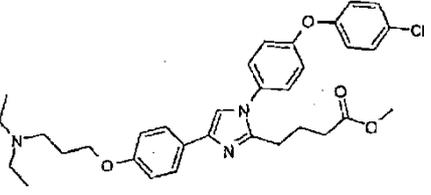
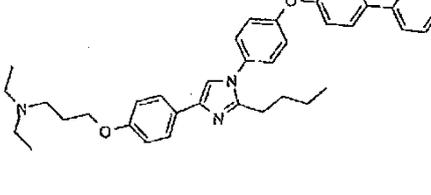
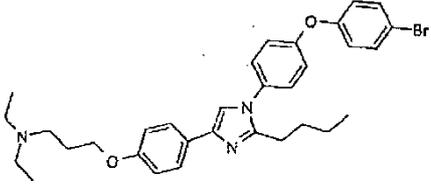
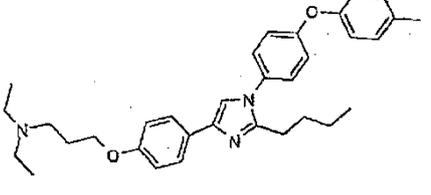
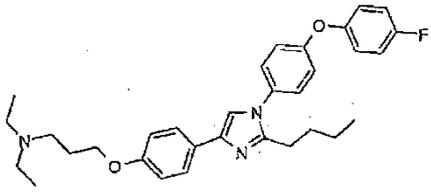
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre
471		[3-(4-{2,5-dibutil-1-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-1H-imidazol-4-il}-fenoxi)-propil]-dietil-amina
472		[3-(4-{2-butil-1-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-5-etil-1H-imidazol-4-il}-fenoxi)-propil]-dietil-amina
473		2-butil-1-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-4-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-1H-imidazol
474		1-[2-(4-{2-butil-1-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-1H-imidazol-4-il}-fenoxi)-etil]-piperidina
475		[3-(4-{2-butil-1-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-1H-imidazol-4-il}-fenoxi)-2,2-dimetil-propil]-dimetil-amina
476		[2-(4-{2-butil-1-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-1H-imidazol-4-il}-fenoxi)-etil]-diisopropil-amina

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre
479		[3-(4-{4-[4-(4-bromo-benzoloxi)-fenil]-2-isobutil-imidazol-1-il}-fenoxi)-propil]-dietil-amina
480		[3-(4-{2-butil-1-[4-(6-metoxi-naftalen-2-iloxi-fenil]-1H-imidazol-4-il}-fenoxi)-propil]-dietil-amina
481		[3-(4-{2-butil-1-[4-(naftalen-2-iloxi-fenil]-1H-imidazol-4-il}-fenoxi)-propil]-dietil-amina
482		[3-(4-{2-butil-1-[4-(4-metoxi-naftalen-1-iloxi-fenil]-1H-imidazol-4-il}-fenoxi)-propil]-dietil-amina
483		[3-(4-{2-butil-1-[4-(dibenzofuran-2-iloxi-fenil]-1H-imidazol-4-il}-fenoxi)-propil]-dietil-amina
485		[3-(4-{2-butil-4-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-imidazol-1-il}-fenoxi)-propil]-dietil-amina

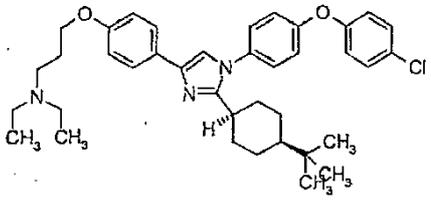
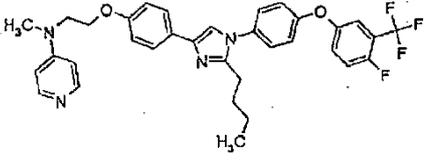
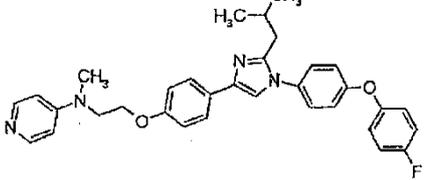
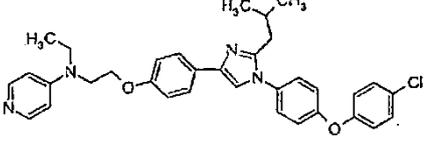
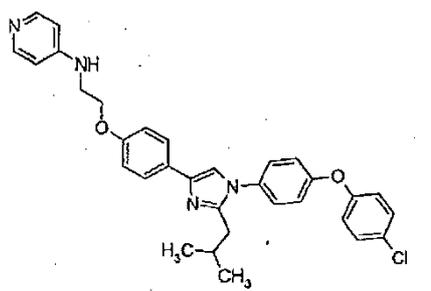
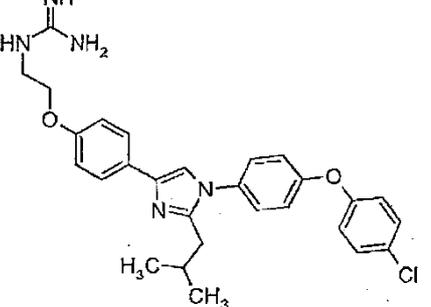
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre
486		[3-(4-{2-(4-terc-butil-ciclohexil)-1-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-1H-imidazol-4-il}-fenoxi)-propil]-dietil-amina
487		[3-(4-[1-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-2-(trans-4-etil-ciclohexil)-1H-imidazol-4-il]-fenoxi)-propil]-dietil-amina
489		éster metílico de ácido [4-{1-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-4-[4-(3-dietilaminopropoxi)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-butírico
491		[3-(4-{1-[4-(biphonil-4-iloxi)-fenil]-2-butil-1H-imidazol-4-il}-fenoxi)-propil]-dietil-amina
492		[3-(4-{1-[4-(4-bromo-fenoxi)-fenil]-2-butil-1H-imidazol-4-il}-fenoxi)-propil]-dietil-amina
494		(3-(4-[2-butil-1-(4-p-toliloxi)-fenil]-1H-imidazol-4-il]-fenoxi)-propil)-dietil-amina
495		[3-(4-{2-butil-1-[4-(4-fluoro-fenoxi)-fenil]-1H-imidazol-4-il}-fenoxi)-propil]-dietil-amina

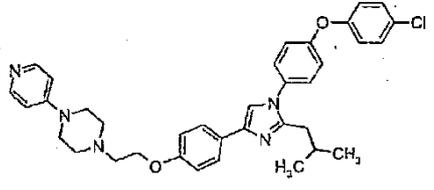
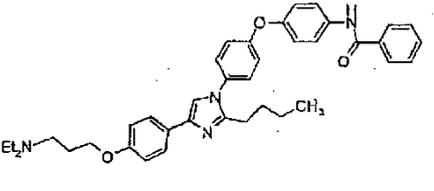
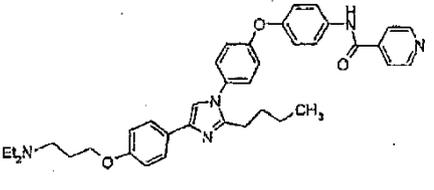
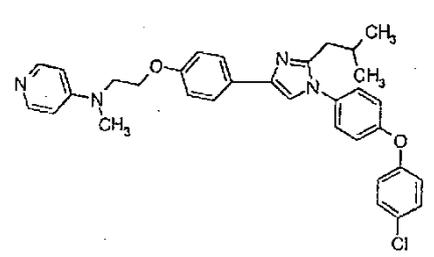
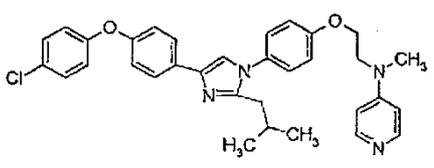
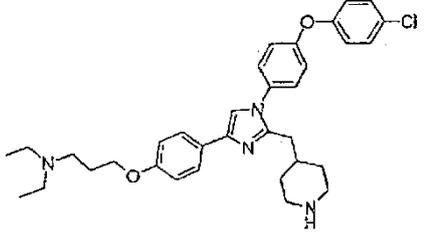
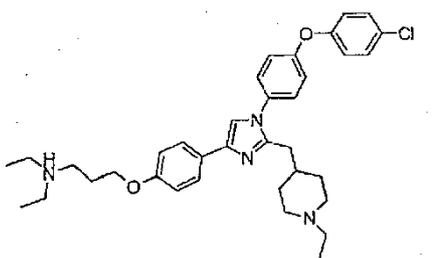
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre
496		[3-(4-{2-butyl-1-[4-(4-cloro-3-etil-fenoxi)-fenil]-1H-imidazol-4-il}-fenoxi)-propil]-dietil-amina
498		[3-(4-{5-butyl-4-[4-(3,3-difenil-propoxi)-fenil]-2-isobutil-1H-imidazol-4-il}-fenoxi)-2,2-dimetil-propil]-dimetil-amina
499		[3-(4-{4-[4-(3,3-difenil-propoxi)-fenil]-2-isobutil-imidazol-1-il}-fenoxi)-propil]-dietil-amina
511		[3-(4-{2-(4-butil-ciclohexil)-1-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-1H-imidazol-4-il}-fenoxi)-propil]-dietil-amina
512		2-(4-{1-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-2-isobutil-1H-imidazol-4-il}-fenoxi)-etilamina
513		[3-(4-(2-(trans-4-terc-butil-ciclohexil)-1-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-1H-imidazol-4-il)-fenoxi)-propil]-dietil-amina

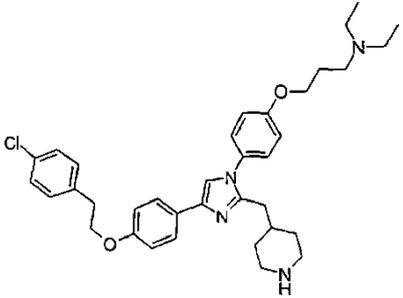
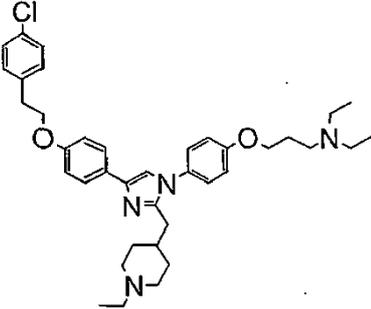
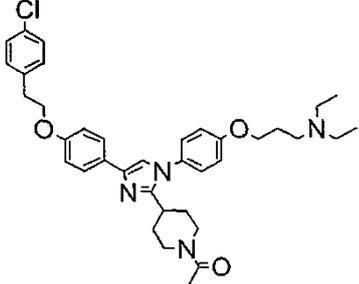
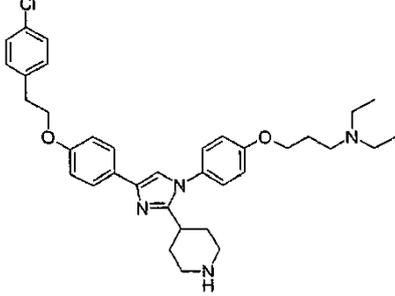
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre
514		[3-(4-{2-(cis-4-terc-butil-ciclohexil)-1-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-1H-imidazol-4-il}-fenoxi)-propil]-dietil-amina
515		[2-(4-{2-butil-1-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-1H-imidazol-4-il}-fenoxi)-etil]-metil-piridin-4-il-amina
516		[2-(4-{1-[4-(4-fluoro-fenoxi)-fenil]-2-isobutil-1H-imidazol-4-il}-fenoxi)-etil]-metil-piridin-4-il-amina
518		[2-(4-{1-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-2-isobutil-1H-imidazol-4-il}-fenoxi)-etil]-etil-piridin-4-il-amina
519		[2-(4-{1-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-2-isobutil-1H-imidazol-4-il}-fenoxi)-etil]-piridin-4-il-amina
521		N-[2-(4-{1-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-2-isobutil-1H-imidazol-4-il}-fenoxi)-etil]-guanidina

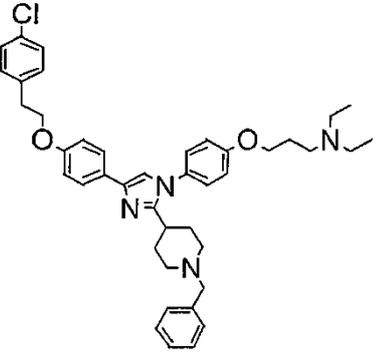
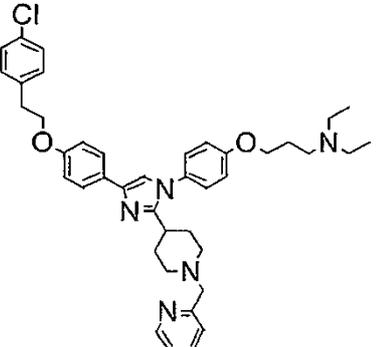
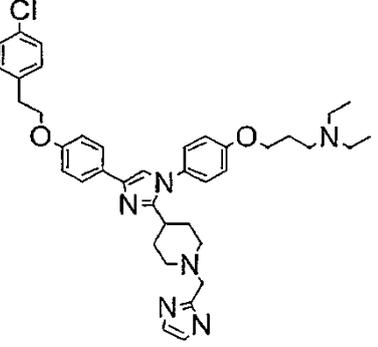
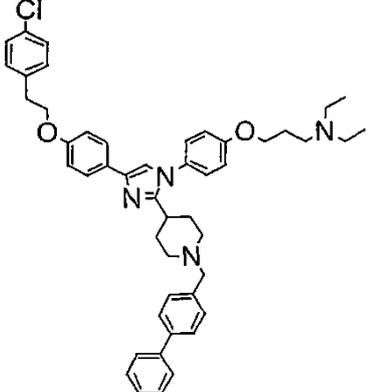
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre
527		<p>1-[2-(4-{1-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-2-isobutil-1H-imidazol-4-il}-fenoxi)-etil]-4-piridin-4-il-piperazina</p>
530		<p>N-[4-(4-{2-butil-4-[4-(3-dietilamino-propoxi)-fenil]-imidazol-1-il}-fenoxi)-fenil]-benzamida</p>
531		<p>N-[4-(4-{2-butil-4-[4-(3-dietilamino-propoxi)-fenil]-imidazol-1-il}-fenoxi)-fenil]-isonicotinamida</p>
532		<p>[2-(4-{1-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-2-isobutil-1H-imidazol-4-il}-fenoxi)-etil-metil-piridin-4-il-amina</p>
536		<p>[2-(4-{4-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-2-isobutil-imidazol-1-il}-fenoxi)-etil]-metil-piridin-4-il-amina</p>
539		<p>[3-(4-{2-(piperidino-4-ilmetil)-1-[4-(4-chforo-fenoxi)-fenil]-1H-imidazol-4-il}-fenoxi)-propil]-dietil-amina</p>
540		<p>[3-(4-{2-(N-etil-piperidin-4-ilmetil)-1-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-1H-imidazol-4-il}-fenoxi)-propil]-dietil-amina</p>

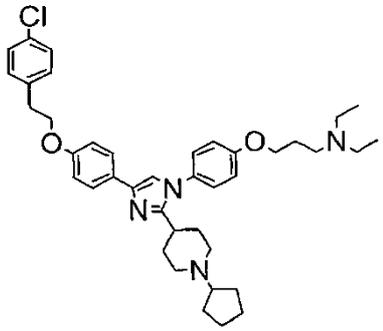
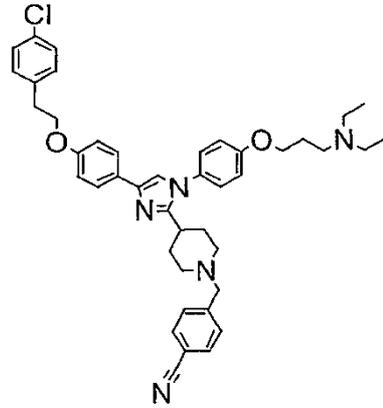
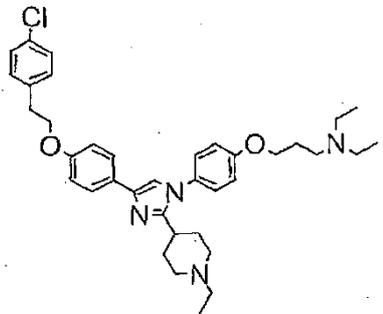
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre
541		<p>[3-(4-{2-(piperidin-4-ilmetil)-4-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-imidazol-1-il}-fenoxi)-propil]-dietil-amina</p>
542		<p>[3-(4-{2-(N-etilpiperidin-4-ilmetil)-4-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-imidazol-1-il}-fenoxi)-propil]-dietil-amina</p>
543		<p>[3-(4-{2-(N-acetilpiperidin-4-il)-4-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-imidazol-1-il}-fenoxi)-propil]-dietil-amina</p>
544		<p>[3-(4-{2-(piperidin-4-il)-4-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-imidazol-1-il}-fenoxi)-propil]-dietil-amina</p>

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre
545		<p>[3-(4-{2-(N-bencilpiperidin-4-il)-4-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-imidazol-1-il}-fenoxi)-propil]-dietil-amina</p>
546		<p>[3-(4-{2-(N-(2-piridilmetil)piperidin-4-il)-4-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-imidazol-1-il}-fenoxi)-propil]-dietil-amina</p>
547		<p>[3-(4-{2-(N-(2-imidazolilmetil)piperidin-4-il)-4-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-imidazol-1-il}-fenoxi)-propil]-dietil-amina</p>
548		<p>[3-(4-{2-(N-(4-bifenil)metilpiperidin-4-il)-4-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-imidazol-1-il}-fenoxi)-propil]-dietil-amina</p>

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre
549		[3-(4-{2-(N-ciclohexilpiperidin-4-il)-4-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-imidazol-1-il}-fenoxi)-propil]-dietil-amina
550		[3-(4-{2-(N-(4-cianobencil)piperidin-4-il)-4-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-imidazol-1-il}-fenoxi)-propil]-dietil-amina
551		[3-(4-{2-(N-etilpiperidin-4-il)-4-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-imidazol-1-il}-fenoxi)-propil]-dietil-amina

## Definiciones de términos

Como se usa en este documento, el término "inferior" se refiere a un grupo que tiene entre uno y seis carbonos.

- 5 Como se usa en este documento, el término "alquilo" se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene de uno a diez átomos de carbono, opcionalmente sustituido como se define en las reivindicaciones. Ejemplos de "alquilo" como se usa en este documento incluyen, pero no se limitan a, metilo, n-butilo, t-butilo, n-pentilo, isobutilo e isopropilo y similares.

- 10 Como se usa en este documento, el término "alquileno" se refiere a un radical de hidrocarburo divalente de cadena lineal o ramificada que tiene de uno a diez átomos de carbono, opcionalmente sustituido como se define en las reivindicaciones. Ejemplos de "alquileno" como se usa en este documento incluyen, pero no se limitan a, metileno, etileno y similares.

- 15 Como se usa en este documento, el término "alquilino" se refiere a un radical de hidrocarburo trivalente de cadena lineal o ramificada que tiene de uno a diez átomos de carbono, opcionalmente sustituido como se define en las reivindicaciones. Ejemplos de "alquilino" como se usa en este documento incluyen, pero no se limitan a, metino, 1,1,2-etilino y similares.

Como se usa en este documento, el término "alquenilo" se refiere a un radical de hidrocarburo que tiene de dos a diez carbonos y al menos un doble enlace carbono - carbono, opcionalmente sustituido como se define en las reivindicaciones. Un grupo "alquenilo" tal puede contener uno o más átomos de O, S, S(O) o S(O)<sub>2</sub>.

5 Como se usa en este documento, el término "alquenileno" se refiere a un radical de hidrocarburo divalente de cadena lineal o ramificada que tiene de dos a diez átomos de carbono y uno o más dobles enlaces carbono - carbono, opcionalmente sustituido como se define en las reivindicaciones. Ejemplos de "alquenileno" como se usa en este documento incluyen, pero no se limitan a, eteno-1,2-diilo, propeno-1,3-diilo, metileno-1,1-diilo y similares.

10 Como se usa en este documento, el término "alquinilo" se refiere a un radical de hidrocarburo que tiene de dos a diez carbonos y al menos un triple enlace carbono - carbono, opcionalmente sustituido como se define en las reivindicaciones.

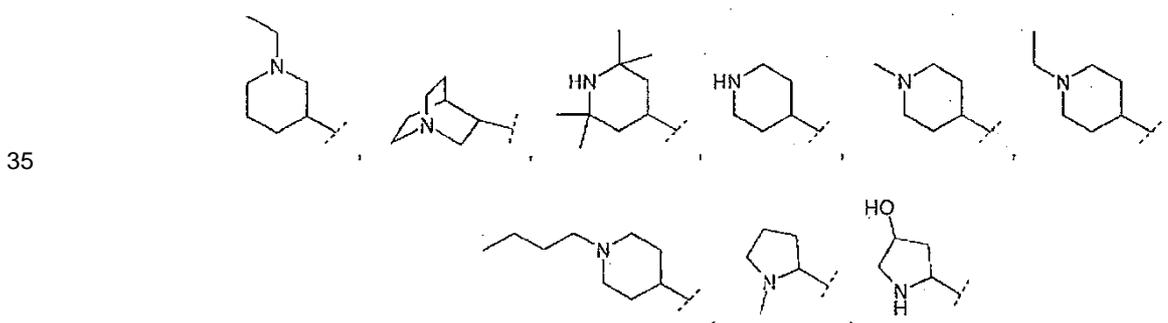
Como se usa en este documento, el término "alquinileno" se refiere a un radical de hidrocarburo divalente de cadena lineal o ramificada que tiene de dos a diez átomos de carbono y uno o más triples enlaces carbono - carbono, opcionalmente sustituido como se define en las reivindicaciones. Ejemplos de "alquinileno" como se usa en este documento incluyen, pero no se limitan a, etino-1,2-diilo, propino-1,3-diilo y similares.

15 Como se usa en este documento, "cicloalquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo alicíclico que opcionalmente posee uno o más grados de insaturación que tiene de tres a doce átomos de carbono, opcionalmente sustituido como se define en las reivindicaciones. "Cicloalquilo" incluye a modo de ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo y similares.

20 Como se usa en este documento, el término "cicloalquileno" se refiere a un radical de hidrocarburo divalente alicíclico no aromático que tiene de tres a doce átomos de carbono y que opcionalmente posee uno o más grados de insaturación, opcionalmente sustituido como se define en las reivindicaciones. Ejemplos de "cicloalquileno" como se usa en este documento incluyen, pero no se limitan a, ciclopropil-1,1-diilo, ciclopropil-1,2-diilo, ciclobutil-1,2-diilo, ciclopentil-1,3-diilo, ciclohexil-1,4-diilo, cicloheptil-1,4-diilo o ciclooctil-1,5-diilo y similares.

25 Como se usa en este documento, el término "heterocíclico" o el término "heterociclilo" se refiere a un anillo heterocíclico de tres a doce miembros que opcionalmente posee uno o más grados de insaturación que contiene una o más sustituciones heteroatómicas seleccionadas de S, SO, SO<sub>2</sub>, O o N, opcionalmente sustituido como se define en las reivindicaciones. Un anillo tal puede estar opcionalmente fusionado a uno o más de otro(s) anillo(s) "heterocíclico(s)" o anillo(s) de cicloalquilo. Ejemplos de "heterocíclico" incluyen, pero no se limitan a, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,3-dioxano, piperidina, pirrolidina, morfolina, piperazina y similares.

30 Como se usa en este documento, la expresión "heterociclilo que contiene al menos un átomo de nitrógeno básico" se refiere a un grupo "heterocíclico", "heterociclilo" como se define anteriormente en el dicho grupo heterociclilo contiene al menos un átomo de nitrógeno flanqueado por grupos hidrógeno, alquilo, alquileno o alquilino en el que dichos grupos alquilo y/o alquileno no están sustituidos con oxo. Ejemplos de "heterociclilo que contiene al menos un átomo de nitrógeno básico" incluyen, pero no se limitan a, piperazin-2-ilo, pirrolidin-2-ilo, azepin-4-ilo,



y similares.

40 Como se usa en este documento, el término "heterociclileno" se refiere a un diradical de anillo heterocíclico de tres a doce miembros que opcionalmente tiene uno o más grados de insaturación que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de S, SO, SO<sub>2</sub>, O o N, opcionalmente sustituidos como se define en las reivindicaciones. Un anillo tal puede estar opcionalmente fusionado con uno o más anillos de benceno o con uno o más de otros anillos "heterocíclicos" o anillos de cicloalquilo. Ejemplos de "heterociclileno" incluyen, pero no se limitan a, tetrahidrofurano-2,5-diilo, morfolin-2,3-diilo, piran-2,4-diilo, 1,4-dioxano-2,3-diilo, 1,3-dioxano-2,4-diilo, piperidin-2,4-diilo, piperidin-1,4-diilo, pirrolidin-1,3-diilo, morfolin-2,4-diilo, piperazin-1,4-diilo y similares.

45 Como se usa en este documento, el término "arilo" se refiere a un anillo de benceno o a un sistema de anillo de benceno opcionalmente sustituido fusionado con uno o más anillos de benceno opcionalmente sustituidos,

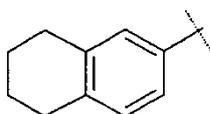
opcionalmente sustituido como se define en las reivindicaciones. Ejemplos de arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, 2-naftilo, 1-naftilo, 1-antraceno y similares.

5 Como se usa en este documento, el término "arileno" se refiere a un diradical de anillo de benceno o a un diradical de sistema de anillo de benceno fusionado con uno o más anillos de benceno opcionalmente sustituidos, opcionalmente sustituido como se define en las reivindicaciones. Ejemplos de "arileno" incluyen, pero no se limitan a, benceno-1,4-diílo, naftalen-1,8-diílo y similares.

10 Como se usa en este documento, el término "heteroarilo" se refiere a un anillo aromático de cinco a siete miembros o a un anillo aromático heterocíclico policíclico que contiene uno o más heteroátomos de nitrógeno, oxígeno o azufre en los que N-óxidos y monóxidos de azufre y dióxidos de azufre son sustituciones heteroaromáticas permisibles, uno o más de los anillos pueden contener uno o más heteroátomos. Ejemplos de "heteroarilo" usados en este documento son furano, tiofeno, pirrol, imidazol, pirazol, triazol, tetrazol, tiazol, oxazol, isoxazol, oxadiazol, tiadiazol, isotiazol, piridina, piridazina, pirazina, pirimidina, quinolina, isoquinolina, quinazolina, benzofurano, benzotiofeno, indol e indazol y similares.

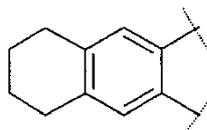
15 Como se usa en este documento, el término "heteroarileno" se refiere a un diradical de anillos aromáticos de cinco a siete miembros o a un diradical de anillos aromáticos heterocíclicos policíclicos que contiene uno o más heteroátomos de nitrógeno, oxígeno o azufre en los que N-óxidos y monóxidos de azufre y dióxidos de azufre son sustituciones heteroaromáticas permisibles, opcionalmente sustituido como se define en las reivindicaciones. Para diradicales de sistemas de anillos aromáticos policíclicos, uno o más de los anillos pueden contener uno o más heteroátomos. Ejemplos de "heteroarileno" usados en este documento son furano-2,5-diílo, tiofen-2,4-diílo, 1,3,4-oxadiazol-2,5-diílo, 1,3,4-tiadiazol-2,5-diílo, 1,3-tiazol-2,4-diílo, 1,3-tiazol-2,5-diílo, piridin-2,4-diílo, piridin-2,3-diílo, piridin-2,5-diílo, pirimidin-2,4-diílo, quinolin-2,3-diílo y similares.

25 Como se usa en este documento, el término "cicloalquilarilo fusionado" se refiere a uno o más grupos cicloalquilo fusionados con un grupo arilo, teniendo los grupos arilo y cicloalquilo dos átomos en común, y siendo el grupo arilo el punto de sustitución. Ejemplos de "cicloalquilarilo fusionado" usado en este documento incluyen 5,6,7,8-tetrahidro-2-naftilo,



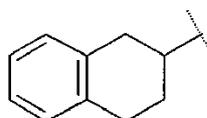
y similares.

30 Como se usa en este documento, el término "cicloalquilarileno fusionado" se refiere a un cicloalquilarilo fusionado en el que el grupo arilo es divalente. Ejemplos incluyen



y similares.

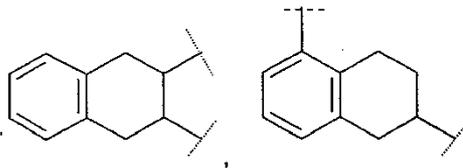
35 Como se usa en este documento, el término "arilcicloalquilo fusionado" se refiere a uno o más grupos arilo fusionados con un grupo cicloalquilo, teniendo los grupos cicloalquilo y arilo dos átomos en común, y siendo el grupo cicloalquilo el punto de sustitución. Ejemplos de "arilcicloalquilo fusionado" usados en este documento incluyen 1-indanilo, 2-indanilo, 9-fluorenilo, 1-(1,2,3,4-tetrahidronaftilo),



y similares.

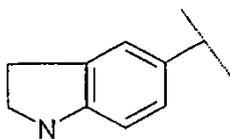
Como se usa en este documento, el término "arilcicloalquileneno fusionado" se refiere a un arilcicloalquilo fusionado,

siendo el grupo cicloalquilo divalente. Ejemplos incluyen 9,1-fluorenileno,



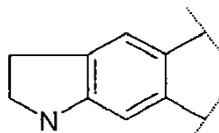
y similares.

- 5 Como se usa en este documento, el término “heterociclarilo fusionado” se refiere a uno o más grupos heterociclilo fusionados con un grupo arilo, teniendo los grupos arilo y heterociclilo dos átomos en común, y siendo el grupo arilo el punto de sustitución. Ejemplos de “heterociclarilo fusionado” usados en este documento incluyen 3,4-metilendioxi-1-fenilo,



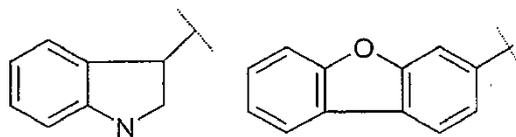
y similares

- 10 Como se usa en este documento, el término “heterociclarileno fusionado” se refiere a un heterociclarilo fusionado en el que el grupo arilo es divalente. Ejemplos incluyen



y similares.

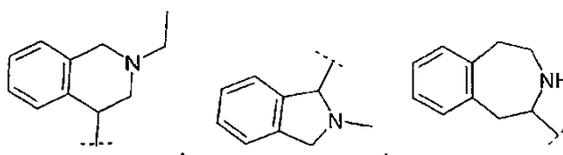
- 15 Como se usa en este documento, la expresión “arilheterociclilo fusionado” se refiere a uno o más grupos arilo fusionados con un grupo heterociclilo, teniendo los grupos heterociclilo y arilo dos átomos en común, y siendo el grupo heterociclilo el punto de sustitución. Ejemplos de “arilheterociclilo fusionado” usados en este documento incluyen 2-(1,3-benzodioxolilo),



y similares.

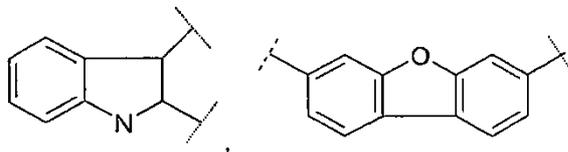
- 20 Como se usa en este documento, la expresión “arilheterociclilo fusionado que contiene al menos un átomo de nitrógeno básico” se refiere a un grupo “arilheterociclilo fusionado” como se define anteriormente,

en el que dicho grupo heterociclilo contiene al menos un átomo de nitrógeno flanqueado por grupos hidrógeno, alquilo, alquileo o alquilino, en el que dichos grupos alquilo y/o alquileo no están sustituidos con oxo. Ejemplos de “arilheterociclilo fusionado que contiene al menos un átomo de nitrógeno básico” incluyen, pero no se limitan a,



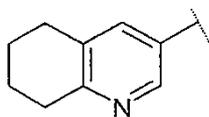
y similares.

Como se usa en este documento, el término "arilheterociclileno fusionado" se refiere a un arilheterociclilo fusionado en el que el grupo heterociclilo es divalente. Ejemplos incluyen



5 y similares.

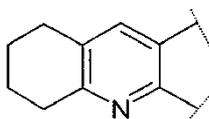
Como se usa en este documento, el término "cicloalquilheteroarilo fusionado" se refiere a uno o más grupos cicloalquilo fusionados con un grupo heteroarilo, teniendo los grupos heteroarilo y cicloalquilo dos átomos en común, y siendo el grupo heteroarilo el punto de sustitución. Ejemplos de "cicloalquilheteroarilo fusionado" usado en este documento incluyen 5-aza-6-indanilo,



10

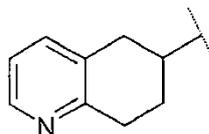
y similares.

Como se usa en este documento, el término "cicloalquilheteroarileno fusionado" se refiere a un cicloalquilheteroarilo fusionado en el que el grupo heteroarilo es divalente. Ejemplos incluyen



15 y similares.

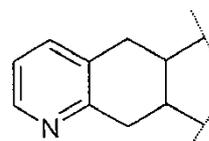
Como se usa en este documento, el término "heteroarilcicloalquilo fusionado" se refiere a uno o más grupos heteroarilo fusionados con un grupo cicloalquilo, teniendo los grupos cicloalquilo y heteroarilo dos átomos en común, y siendo el grupo cicloalquilo el punto de sustitución. Ejemplos de "heteroarilcicloalquilo fusionado" usados en este documento incluyen 5-aza-1-indanilo,



20

y similares.

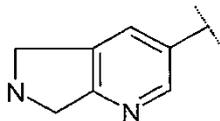
Como se usa en este documento, el término "heteroarilcicloalquileno fusionado" se refiere a un heteroarilcicloalquilo fusionado, siendo el grupo cicloalquilo divalente. Ejemplos incluyen



25 y similares.

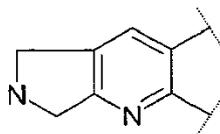
Como se usa en este documento, el término "heterociclilheteroarilo fusionado" se refiere a uno o más grupos heterociclilo fusionados con un grupo heteroarilo, teniendo los grupos heteroarilo y heterociclilo dos átomos en

común, y siendo el grupo heteroarilo el punto de sustitución. Ejemplos de "heterociclilheteroarilo fusionado" usado en este documento incluyen 1,2,3,4-tetrahidro-beta-carbolin-8-ilo,



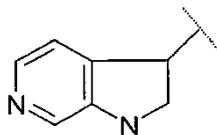
y similares.

- 5 Como se usa en este documento, el término "heterociclilheteroarileno fusionado" se refiere a un heterociclilheteroarilo fusionado en el que el grupo heteroarilo es divalente. Ejemplos incluyen



y similares.

- 10 Como se usa en este documento, el término "heteroarilheterociclilo fusionado" se refiere a uno o más grupos heteroarilo fusionados con un grupo heterociclilo, teniendo los grupos heterociclilo y heteroarilo dos átomos en común, y siendo el grupo heterociclilo el punto de sustitución. Ejemplos de "heteroarilheterociclilo fusionado" usado en este documento incluyen -5-aza-2,3-dihidrobenzofuran-2-ilo,

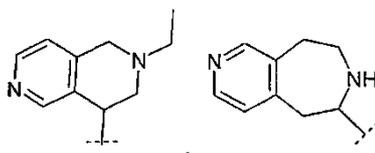


y similares.

- 15 Como se usa en este documento, la expresión "heteroarilheterociclilo fusionado que contiene al menos un átomo de nitrógeno básico" se refiere a un grupo "heteroarilheterociclilo fusionado" como se definen anteriormente,

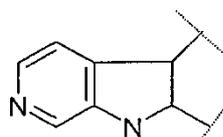
en el que dicho grupo heterociclilo contiene al menos un átomo de nitrógeno flanqueado por grupos hidrógeno, alquilo, alquileno o alquilino, en el que dichos grupos alquilo y/o alquileno no están sustituidos con oxo. Ejemplos de "heteroarilheterociclilo fusionado que contiene al menos un átomo de nitrógeno básico" incluyen, pero no se limitan a,

20



y similares.

Como se usa en este documento, el término "heteroarilheterociclileno fusionado" se refiere a un heteroarilheterociclilo fusionado en el que el grupo heterociclilo es divalente. Ejemplos incluyen



25

y similares.

5 Como se usa en este documento, el término “isótero ácido” se refiere a un grupo sustituyente que se ionizará a pH fisiológico para llevar una carga negativa neta. Ejemplos de tales “isósteros ácidos” incluyen, pero no se limitan a, grupos heteroarilo tales como, pero no se limitan a, isoxazol-3-ol-5-ilo, 1H-tetrazol-5-ilo o 2H-tetrazol-5-ilo. Tales isósteros ácidos incluyen, pero no se limitan a, grupos heterocíclico tales como, pero no se limitan a, imidazolidin-2,4-dion-5-ilo, imidazolidin-2,4-dion-1-ilo, 1,3-tiazolidin-2,4-dion-5-ilo o 5-hidroxi-4H-piran-4-on-2-ilo.

10 Como se usa en este documento, el término “enlace directo”, cuando es parte de una especificación variable estructural, se refiere a la unión directa de los sustituyentes que flanquean (preceden y suceden) la variable tomada como “enlace directo”. Cuando dos o más variables consecutivas se especifican cada una como un “enlace directo”, aquellos sustituyentes que flanquean (preceden y suceden) a aquellos dos o más “enlace directos” especificados consecutivos están directamente unidos.

Como se usa en este documento, el término “alcoxi” se refiere al grupo  $R_aO-$  en el que  $R_a$  es alquilo.

Como se usa en este documento, el término “alqueniloxi” se refiere al grupo  $R_aO-$  en el que  $R_a$  es alqueno.

Como se usa en este documento, el término “alquiniloxi” se refiere al grupo  $R_aO-$  en el que  $R_a$  es alquino.

15 Como se usa en este documento, el término “alquilsulfanilo” se refiere al grupo  $R_aS-$  en el que  $R_a$  es alquilo.

Como se usa en este documento, el término “alquensulfanilo” se refiere al grupo  $R_aS-$  en el que  $R_a$  es alqueno.

Como se usa en este documento, el término “alquinilsulfanilo” se refiere al grupo  $R_aS-$  en el que  $R_a$  es alquino.

Como se usa en este documento, el término “alquilsulfenilo” se refiere al grupo  $R_aS(O)-$  en el que  $R_a$  es alquilo.

Como se usa en este documento, el término “alquensulfenilo” se refiere al grupo  $R_aS(O)-$  en el que  $R_a$  es alqueno.

20 Como se usa en este documento, el término “alquinilsulfenilo” se refiere al grupo  $R_aS(O)-$  en el que  $R_a$  es alquino.

Como se usa en este documento, el término “alquilsulfonilo” se refiere al grupo  $R_aSO_2-$  en el que  $R_a$  es alquilo.

Como se usa en este documento, el término “alquensulfonilo” se refiere al grupo  $R_aSO_2-$  en el que  $R_a$  es alqueno.

Como se usa en este documento, el término “alquinilsulfonilo” se refiere al grupo  $R_aSO_2-$  en el que  $R_a$  es alquino.

25 Como se usa en este documento, el término “acilo” se refiere al grupo  $R_aC(O)-$  en el que  $R_a$  es alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno o heterocíclico.

Como se usa en este documento, el término “aróilo” se refiere al grupo  $R_aC(O)-$  en el que  $R_a$  es arilo.

Como se usa en este documento, el término “heteroaróilo” se refiere al grupo  $R_aC(O)-$  en el que  $R_a$  es heteroarilo.

Como se usa en este documento, el término “alcoxycarbonilo” se refiere al grupo  $R_aOC(O)-$  en el que  $R_a$  es alquilo.

30 Como se usa en este documento, el término “aciloxi” se refiere al grupo  $R_aC(O)O-$  en el que  $R_a$  es alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno o heterocíclico.

Como se usa en este documento, el término “alcoxycarbonilo” se refiere al grupo  $R_aOC(O)-$  en el que  $R_a$  es alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno o heterocíclico.

Como se usa en este documento, el término “ariloxycarbonilo” se refiere al grupo  $R_aOC(O)-$  en el que  $R_a$  es arilo o heteroarilo.

35 Como se usa en este documento, el término “aroiloxi” se refiere al grupo  $R_aC(O)O-$  en el que  $R_a$  es arilo.

Como se usa en este documento, el término “heteroaroiloxi” se refiere al grupo  $R_aC(O)O-$  en el que  $R_a$  es heteroarilo.

Como se usa en este documento, el término “opcionalmente” significa que el (los) acontecimiento(s) posteriormente descrito(s) puede(n) o puede(n) no producirse, e incluye tanto evento(s) que se produce(n) como eventos que no se producen.

40 Como se usa en este documento, el término “sustituido” se refiere a la sustitución con el sustituyente o sustituyentes mencionados, permitiéndose grados de sustitución múltiples a menos que se establezca de otro modo.

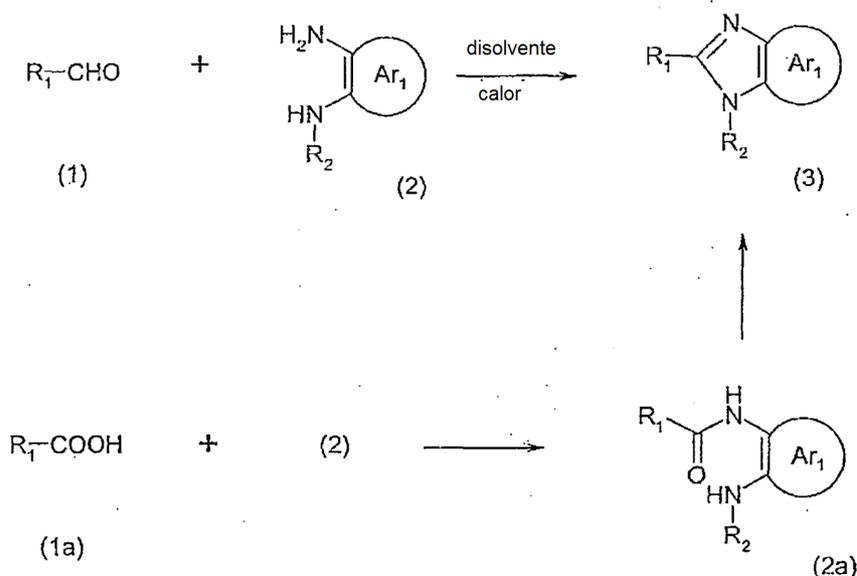
45 Como se usa en este documento, los términos “contienen” o “que contiene” pueden referirse a sustituciones en línea en cualquier posición a lo largo de los sustituyentes alquilo, alqueno, alquino o cicloalquilo anteriormente definidos con uno o más de cualquiera de O, S, SO, SO<sub>2</sub>, N o N-alquilo que incluyen, por ejemplo,  $-CH_2-O-CH_2-$ ,  $-CH_2-SO_2-CH_2-$ ,  $-CH_2-NH-CH_3$ , etc.

- Siempre que los términos “alquilo” o “arilo” o cualquiera de sus raíces de prefijo aparezcan en un nombre de un sustituyente (por ejemplo, arilalcoxiariloxi) debe interpretarse que incluyen aquellas limitaciones facilitadas anteriormente para “alquilo” y “arilo”. Debe reconocerse que los sustituyentes alquilo o cicloalquilo son funcionalmente equivalentes a aquellos que tienen uno o más grados de insaturación. Los números de átomos de carbono (por ejemplo, C<sub>1-10</sub>) designados deben referirse independientemente al número de átomos de carbono en un resto alquilo, alqueno o alquino o alquilo cíclico o a la porción de alquilo de un sustituyente mayor en que el término “alquilo” aparece como su raíz de prefijo.
- 5 Como se usa en este documento, el término “oxo” debe referirse al sustituyente =O.
- Como se usa en este documento, el término “halógeno” o “halo” debe incluir yodo, bromo, cloro y flúor.
- 10 Como se usa en este documento, el término “mercapto” debe referirse al sustituyente -SH.
- Como se usa en este documento, el término “carboxi” debe referirse al sustituyente -COOH.
- Como se usa en este documento, el término “ciano” debe referirse al sustituyente -CN.
- Como se usa en este documento, el término “aminosulfonilo” debe referirse al sustituyente -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>.
- Como se usa en este documento, el término “carbamoilo” debe referirse al sustituyente -C(O)NH<sub>2</sub>.
- 15 Como se usa en este documento, el término “sulfanilo” debe referirse al sustituyente -S-.
- Como se usa en este documento, el término “sulfenilo” debe referirse al sustituyente -S(O)-.
- Como se usa en este documento, el término “sulfonilo” debe referirse al sustituyente -S(O)<sub>2</sub>-.
- Como se usa en este documento, el término “solvato” es un complejo de estequiometría variable formado por un soluto (en la presente invención, un compuesto de fórmula (I)) y un disolvente. Tales disolventes con el fin de la invención no pueden interferir con la actividad biológica del soluto. Los disolventes pueden ser, a modo de ejemplo, agua, etanol o ácido acético.
- 20 Como se usa en este documento, el término “éster biohidrolizable” es un éster de un principio activo (en la presente invención, un compuesto de fórmula (Ib)) que o bien a) no interfiere con la actividad biológica de la sustancia parental pero confiere a esa sustancia propiedades ventajosas *in vivo* tales como duración de la acción, aparición de la acción y similares, o bien b) es biológicamente inactiva pero se convierte fácilmente *in vivo* por el sujeto para el principio biológicamente activo. La ventaja es que, por ejemplo, el éster biohidrolizable se absorbe por vía oral desde el intestino y se transforma en (Ib) en plasma. Muchos ejemplos de aquellos se conocen en la técnica e incluyen ésteres de alquilo inferior a modo de ejemplo (por ejemplo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), ésteres de aciloxialquilo inferior, ésteres de alcoxiaciloxialquilo inferior, ésteres de alcoxiaciloxi, ésteres de alquilo de alquilacilamino y ésteres de colina.
- 25 Como se usa en este documento, el término “amida biohidrolizable” es una amida de un principio activo (en la presente invención, un compuesto de fórmula general (Ib)) que o bien a) no interfiere con la actividad biológica de la sustancia parental pero confiere a esa sustancia propiedades ventajosas *in vivo* tales como duración de la acción, aparición de la acción y similares, o bien b) es biológicamente inactiva pero se convierte fácilmente *in vivo* por el sujeto para el principio biológicamente activo. La ventaja es que, por ejemplo, la amida biohidrolizable se absorbe por vía oral desde el intestino y se transforma en (Ib) en el plasma. Muchos ejemplos de aquellos se conocen en la técnica e incluyen a modo de ejemplo alquil inferior-amidas, α-aminoácidoamidas, alcoxiacilamidas y alquilaminoalquilcarbonilamidas.
- 30 La expresión “cantidad farmacológicamente eficaz” debe significar esa cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, animal o ser humano que está siendo buscada por un investigador o médico. Esta cantidad puede ser una cantidad terapéuticamente eficaz. El término “cantidad terapéuticamente eficaz” debe significar esa cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que provocará la respuesta terapéutica de un animal o ser humano que está buscándose.
- 35 El término “tratamiento” o “tratar” como se usa en este documento se refiere al espectro completo de tratamientos para un trastorno dado del que está sufriendo el paciente que incluye alivio de uno, la mayoría de todos los síntomas resultantes de ese trastorno, hasta una cura total del trastorno particular o prevención de la aparición del trastorno.
- 40 La presente invención también proporciona un procedimiento para la síntesis de compuestos útiles como productos intermedios en la preparación de compuestos de fórmula (Ib) junto con procedimientos para la preparación de compuestos de fórmula (Ib). A menos que se indique lo contrario, las variables se refieren a aquellas para la fórmula (Ib).
- 45 Un aldehído (1) (Esquema de referencia 1) puede condensarse con un compuesto de diamina (2) en un disolvente tal como etanol a una temperatura de 25 a 100 grados Celsius para obtener el producto bencimidazol (3) en el que el aducto intermedio experimenta oxidación espontánea. Alternativamente, el ácido (1a) puede acoplarse con el
- 50

compuesto de diamina (2) empleando un reactivo tal como HBTU proporcionando (2a). La reacción también puede proporcionar algo del compuesto en el que el ácido carboxílico se ha acoplado al nitrógeno de la anilina secundaria. Cualquier producto (2a) puede ciclarse a (3). Un procedimiento no limitante es calentar (2a) en un disolvente tal como ácido acético a una temperatura de 25 a 100 grados Celsius para obtener el producto ciclado (3). Ar<sub>1</sub> es un grupo tal como, pero no se limita a, un sistema de anillo de arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido.

5

Esquema de referencia 1

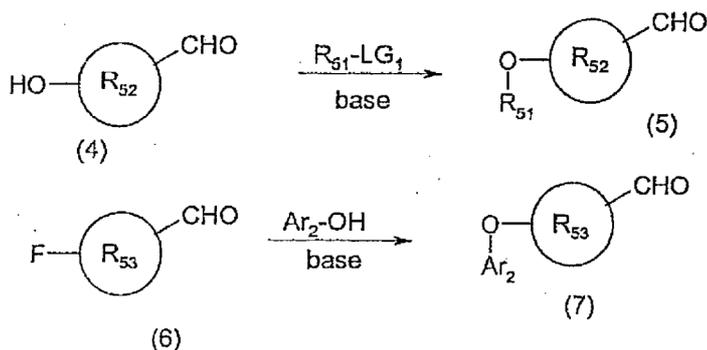


Si R<sub>52</sub> es arilo, heteroarilo o contiene un grupo arilo o heteroarilo que posee un sustituyente fenólico, o si R<sub>62</sub> posee un grupo hidroxilo libre, un aldehído de fórmula (4) (Esquema de referencia 2) puede tratarse con un haluro de alquilo R<sub>51</sub>-LG<sub>1</sub> opcionalmente sustituido y una base tal como carbonato de potasio, en un disolvente tal como DMF, a una temperatura de 0 a 120°C proporcionando (5). LG<sub>1</sub> representa un grupo nucleofugal tal como yoduro, bromuro, metanosulfonato o toluenosulfonato (Esquema 2). Si R<sub>53</sub> en (6) representa un sistema de anillo de arilo o heteroarilo, el tratamiento directo de (6) en presencia de una base tal como DIEA o TEA con un aril o heteroarilfenol Ar<sub>2</sub>-OH proporciona (7) en el que el sustituyente Ar<sub>2</sub>-O- está unido al mismo átomo que el F en (6).

10

15

Esquema de referencia 2

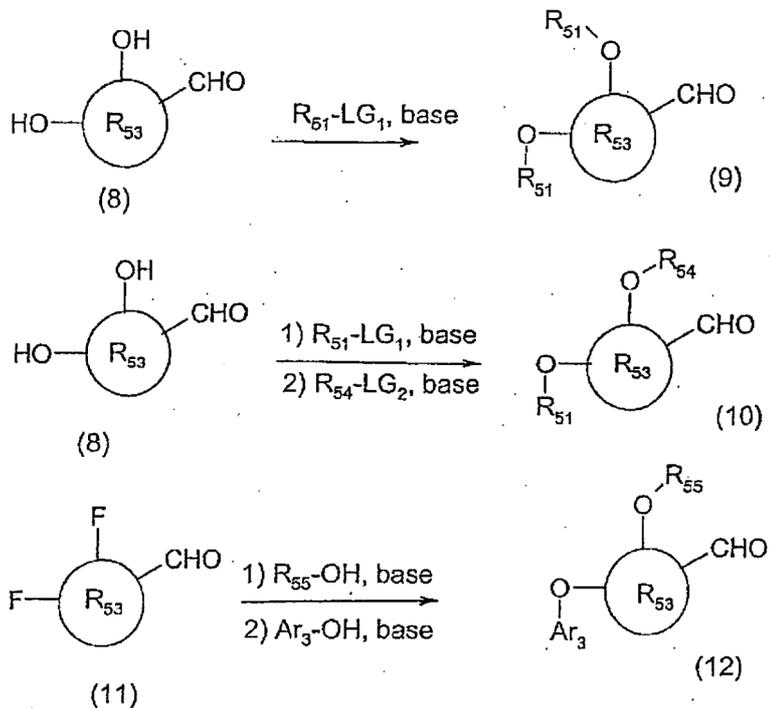


En el Esquema de referencia 3, un aldehído (8) que posee dos grupos hidroxilo libres, dos grupos fenólicos libres, de una combinación de grupos fenólicos e hidroxilo, puede tratarse con dos equivalentes de un agente alquilante R<sub>51</sub>-LG<sub>1</sub> en presencia de una base adecuada tal como carbonato de potasio o DIEA, en un disolvente tal como DMF, proporcionando (9). Alternativamente, si R<sub>53</sub> es un anillo arilo que posee grupos hidroxilo en orto y para con respecto al grupo aldehído, el tratamiento de (8) con un equivalente de base y un agente alquilante R<sub>51</sub>-LG<sub>1</sub> en presencia de una base adecuada tal como DIEA de carbonato de potasio, seguido de tratamiento con un segundo agente alquilante R<sub>54</sub>-LG<sub>2</sub> en presencia de base, proporciona (10). El orto, para-difluoroaldehído (11) en el que R<sub>53</sub> es un anillo heteroarilo o arilo puede tratarse con un alcohol R<sub>55</sub>-OH en presencia de base tal como DIEA, seguido de tratamiento con un fenol Ar<sub>3</sub>-OH en presencia de una base tal como DIEA o carbonato de potasio, proporcionando (12).

20

25

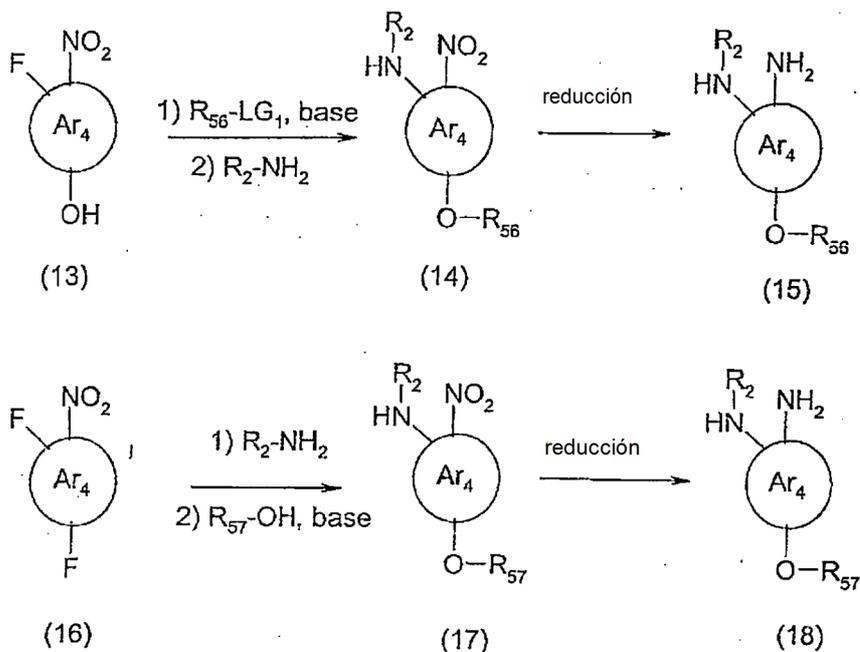
Esquema de referencia 3



El Esquema de referencia 4 describe la síntesis de arilendiaminas

5

Esquema de referencia 4



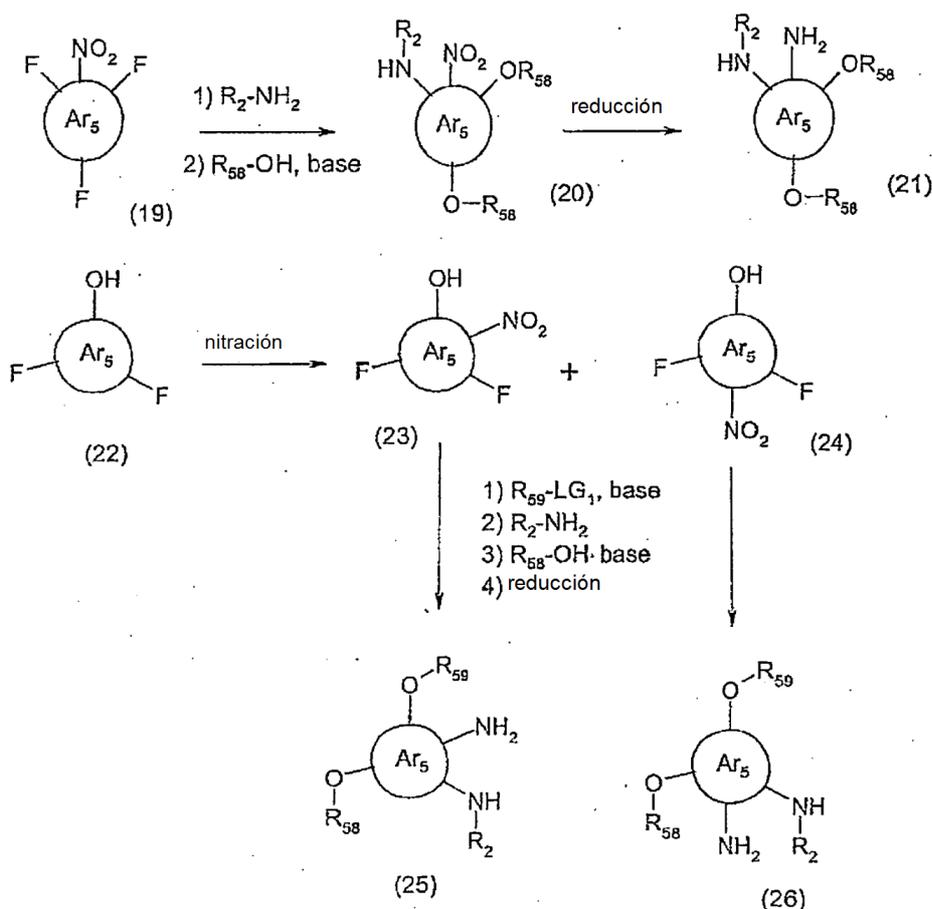
En el Esquema de referencia 4, un orto-fluoronitrofenol tal como (13) puede alquilarse con un haluro de alquilo u otro agente alquilante  $R_{56}\text{-LG}_1$  en presencia de un carbonato de metal alcalino como base en un disolvente tal como DMF o acetonitrilo.  $\text{LG}_1$  puede representar un grupo nucleofugal tal como yoduro, bromuro, metanosulfonato y similares. En esta transformación,  $R_{56}$  es un grupo tal como, pero no se limita a, alquilo. El producto intermedio puede tratarse con una amina  $R_2\text{-NH}_2$  en presencia o ausencia de una base de amina terciaria en un disolvente tal como THF, a

10

una temperatura de 0°C a 100°C, proporcionando (14). La reducción del grupo nitro en (14) puede llevarse a cabo por tratamiento de (14) en etanol ácido o neutro con cloruro estannoso a una temperatura de 25°C a 100°C proporcionando la anilina (15). Alternativamente, (14) puede reducirse por tratamiento de (14) con un catalizador de metal noble tal como paladio sobre carbón vegetal y una fuente de hidrógeno tal como hidrógeno gaseoso o formiato de amonio en un disolvente tal como etanol a una temperatura de 25°C a 80°C proporcionando (15). El compuesto difluoronitroaromático (16) puede emplearse de forma similar si en (16) un flúor está orto con respecto al grupo nitro. El tratamiento de (16) con un equivalente de amina  $R_2-NH_2$  da la sustitución preferencial del flúor en orto. El segundo flúor en el producto intermedio puede estar sustituido con un alcohol  $R_{57}-OH$  proporcionando (17). En este caso,  $R_{57}$  también puede ser arilo. La reducción del grupo nitro en (17) como antes con cloruro estannoso proporciona (18).  $Ar_4$  representa un grupo tal como, pero no se limita a, arilo o heteroarilo.

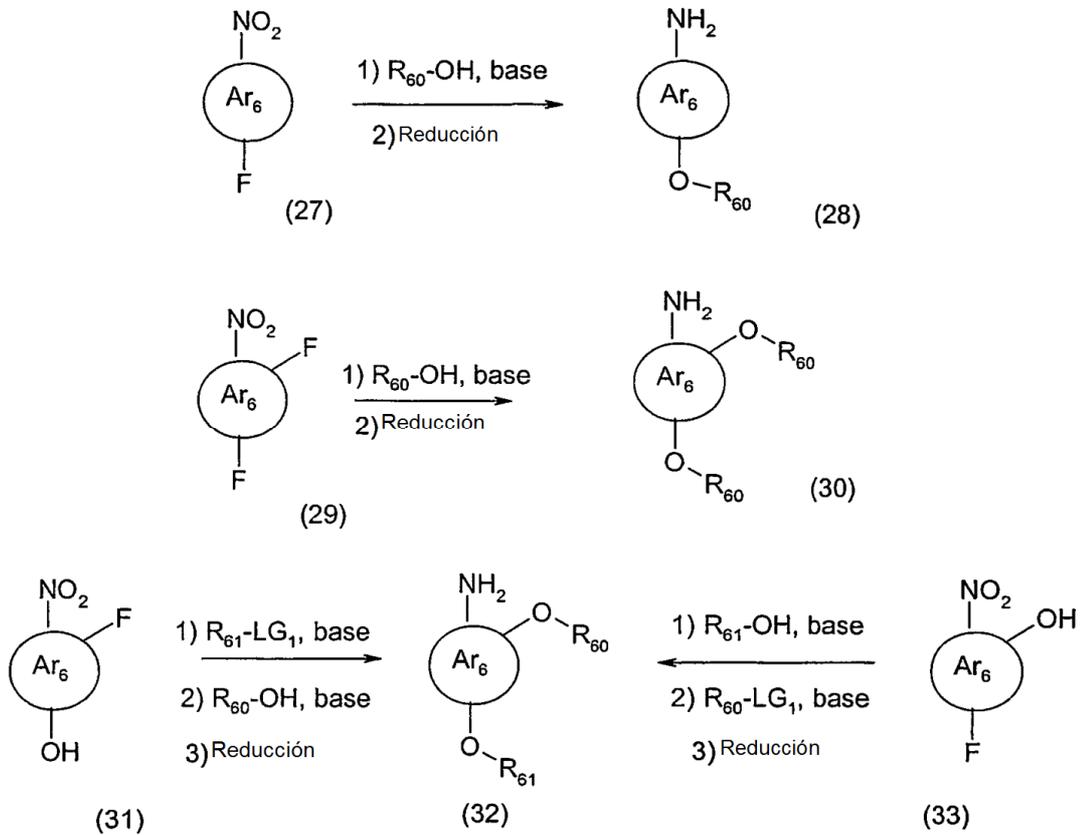
El Esquema de referencia 5 describe la síntesis de arildiaminas. El compuesto 2,4,6-trifluoronitroaromático (19) puede tratarse con un equivalente de una amina  $R_2-NH_2$  proporcionando el producto de sustitución en un flúor en orto; entonces, el exceso de  $R_{58}-OH$  puede emplearse en presencia de una base tal como terc-butóxido de potasio o hidruro de sodio proporcionando (20). La reducción del grupo nitro como para el Esquema 4 proporciona la anilina (21). Similarmente, un compuesto aromático 3,5-difluorofenólico (22) puede nitrarse bajo condiciones de nitración fuertes, por ejemplo, ácido nítrico fumante, proporcionando el orto-nitrofenol (23) junto con el para-nitrofenol (24). Cada uno puede procesarse individualmente por alquilación de fenol secuencial, desplazamiento de flúor en orto por  $R_2-NH_2$  y desplazamiento de flúor en para u orto por  $R_{58}-OH$  proporcionando (25) y (26) después de la reducción siguiendo químicas en los procedimientos generales precedentes.  $Ar_5$  representa un grupo tal como, pero no se limita a, arilo o heteroarilo.

Esquema de referencia 5



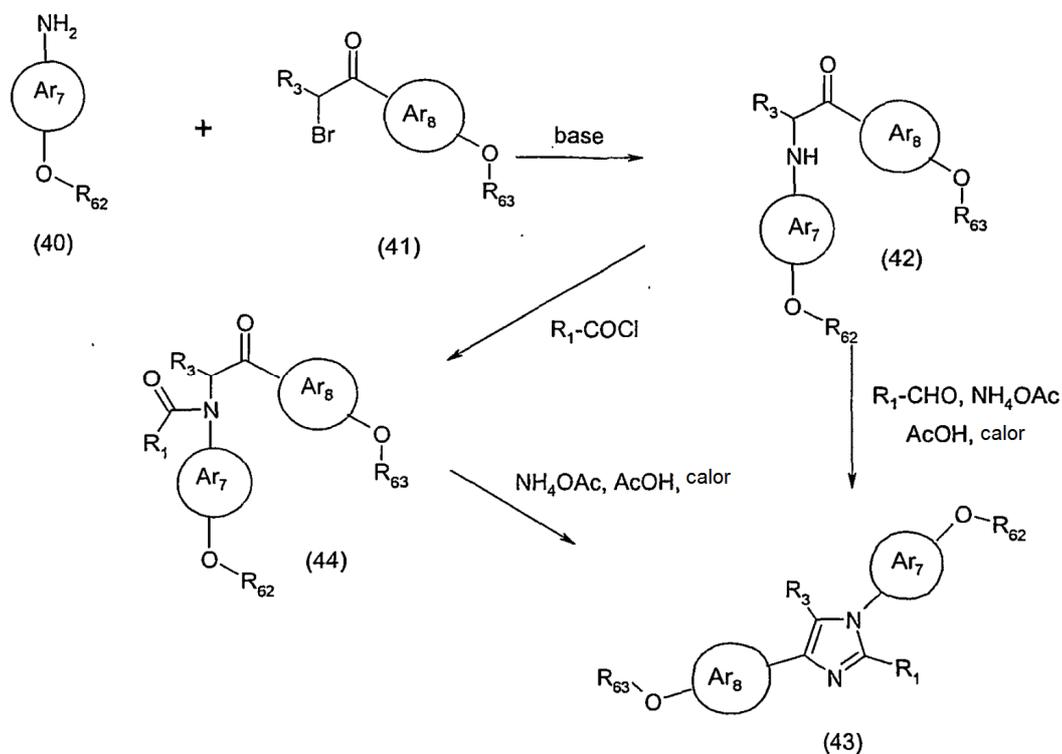
El Esquema 6 describe la síntesis de compuestos de aminoarilo y aminoheteroarilo mono y dialcoxisustituidos. Un fluoronitroaromático (27) en el que  $F$  está preferentemente en orto o para con respecto al nitro puede tratarse con un alcohol o fenol  $R_{60}-OH$  y una base tal como terc-butóxido de potasio o hidruro de sodio, proporcionando el aducto ipso. La reducción del grupo nitro a amino siguiendo los procedimientos precedentes proporciona (28). Similarmente, el desplazamiento de los grupos flúor en (29) con  $R_{60}-OH$  seguido de reducción como antes da (30). El compuesto nitro (31) puede tratarse con una base y  $R_{61}-LG_1$  proporcionando el producto de alquilación, luego se trata con  $R_{60}-OH$  y una base, luego se reduce como antes dando (32). Alternativamente, (33) puede procesarse similarmente dando (32).  $Ar_6$  representa un grupo tal como, pero no se limita a, arilo o heteroarilo.

Esquema 6



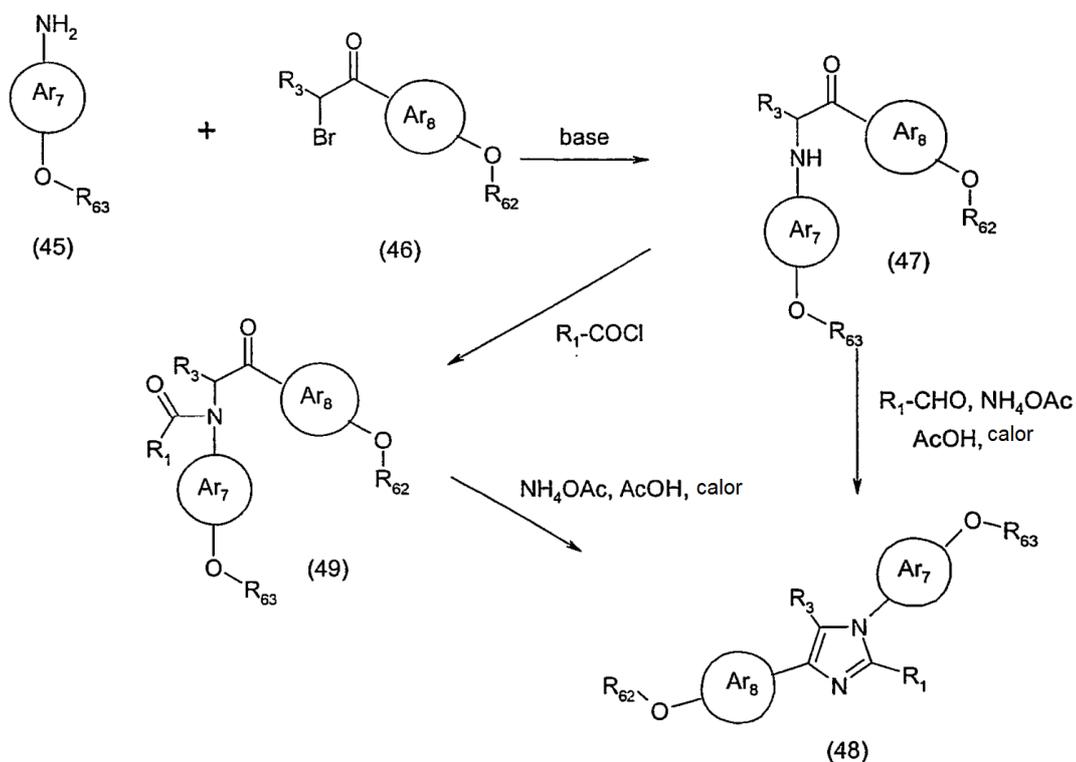
5 El Esquema 7 describe una síntesis general de imidazoles. Una anilina que contiene una cadena lateral básica (-O-R<sub>62</sub>) (40) puede acoplarse a una bromocetona que contiene una cadena lateral no básica (-O-R<sub>63</sub>) (41) dando la aminocetona (42), que luego puede tratarse con ácido acético, calor, un aldehído R<sub>1</sub>-CHO y acetato de amonio proporcionando (43). Alternativamente, (42) puede tratarse con un cloruro de ácido R<sub>1</sub>-COCl proporcionando (44), que posteriormente puede tratarse con acetato de amonio, ácido acético y calor proporcionando (43). Ar<sub>7</sub> y Ar<sub>8</sub> representan grupos tales como, pero no se limitan a, arilo o heteroarilo.

Esquema 7



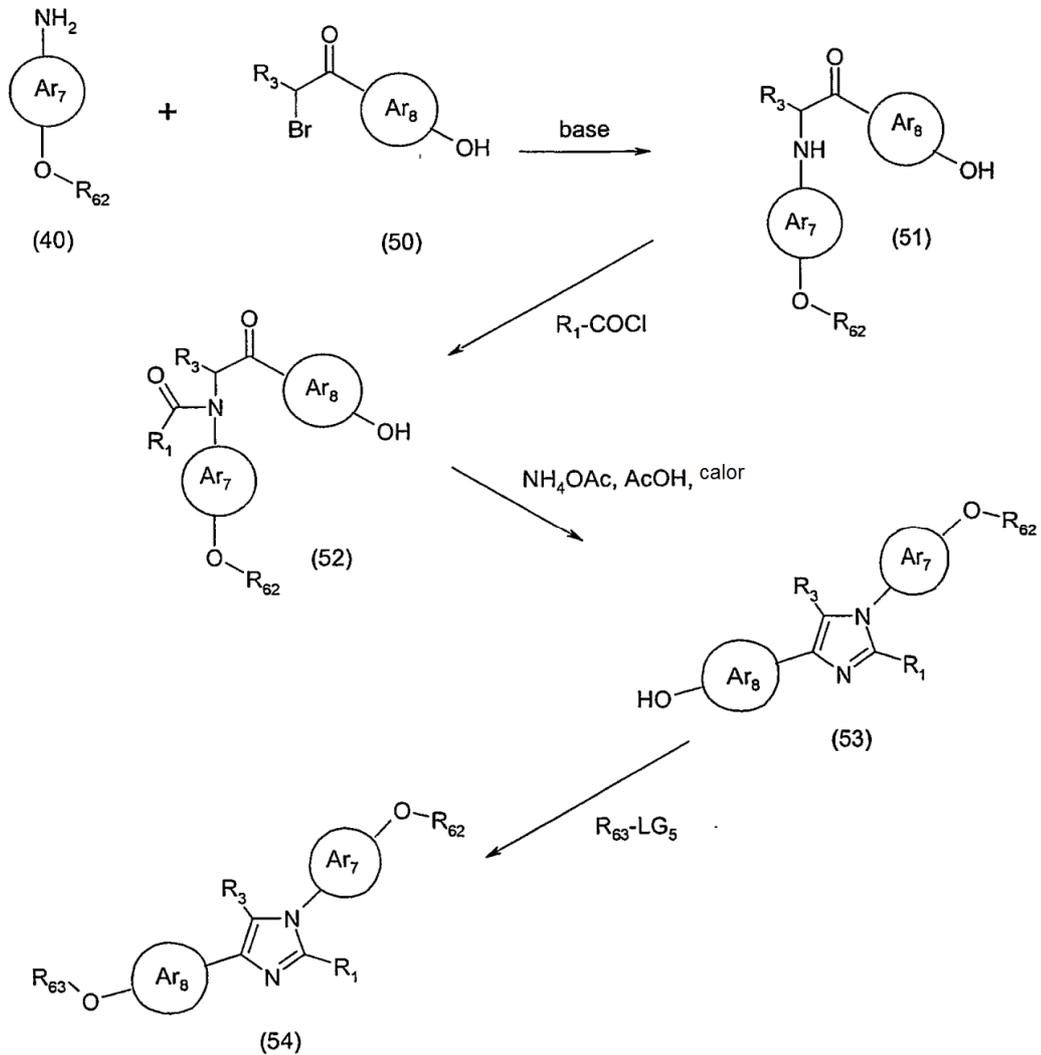
5 El Esquema 8 describe otra síntesis general de imidazoles. Una anilina que contiene una cadena lateral no básica (45) puede acoplarse con una bromocetona que contiene una cadena lateral básica (46) dando la aminocetona (47), que luego puede tratarse con ácido acético, calor, un aldehído  $\text{R}_1\text{-CHO}$  y acetato de amonio proporcionando (48). Alternativamente, (42) puede tratarse con un cloruro de ácido  $\text{R}_1\text{-COCl}$  proporcionando (49), que posteriormente puede tratarse con acetato de amonio, ácido acético y calor proporcionando (43).  $\text{Ar}_7$  y  $\text{Ar}_8$  representan grupos tales como, pero no se limitan a, arilo o heteroarilo.

Esquema 8



5 El Esquema 9 describe otra síntesis general de imidazoles. Una anilina que contiene una cadena lateral básica (40) puede acoplarse con una bromocetona (50) dando la aminocetona (51), que luego puede tratarse con un cloruro de ácido  $\text{R}_1\text{-COCl}$  proporcionando (52), que posteriormente puede tratarse con acetato de amonio, ácido acético y calor proporcionando (53). Entonces, el fenol se alquila con un agente alquilante  $\text{R}_{63}\text{-LG}_5$  para generar el imidazol (54) deseado.  $\text{R}_{63}$  es un grupo tal como, pero no se limita a, alquilo sustituido y  $\text{LG}_5$  es un grupo saliente tal como yoduro o metanosulfonato.  $\text{Ar}_7$  y  $\text{Ar}_8$  representan grupos tales como, pero no se limitan a, arilo o heteroarilo.

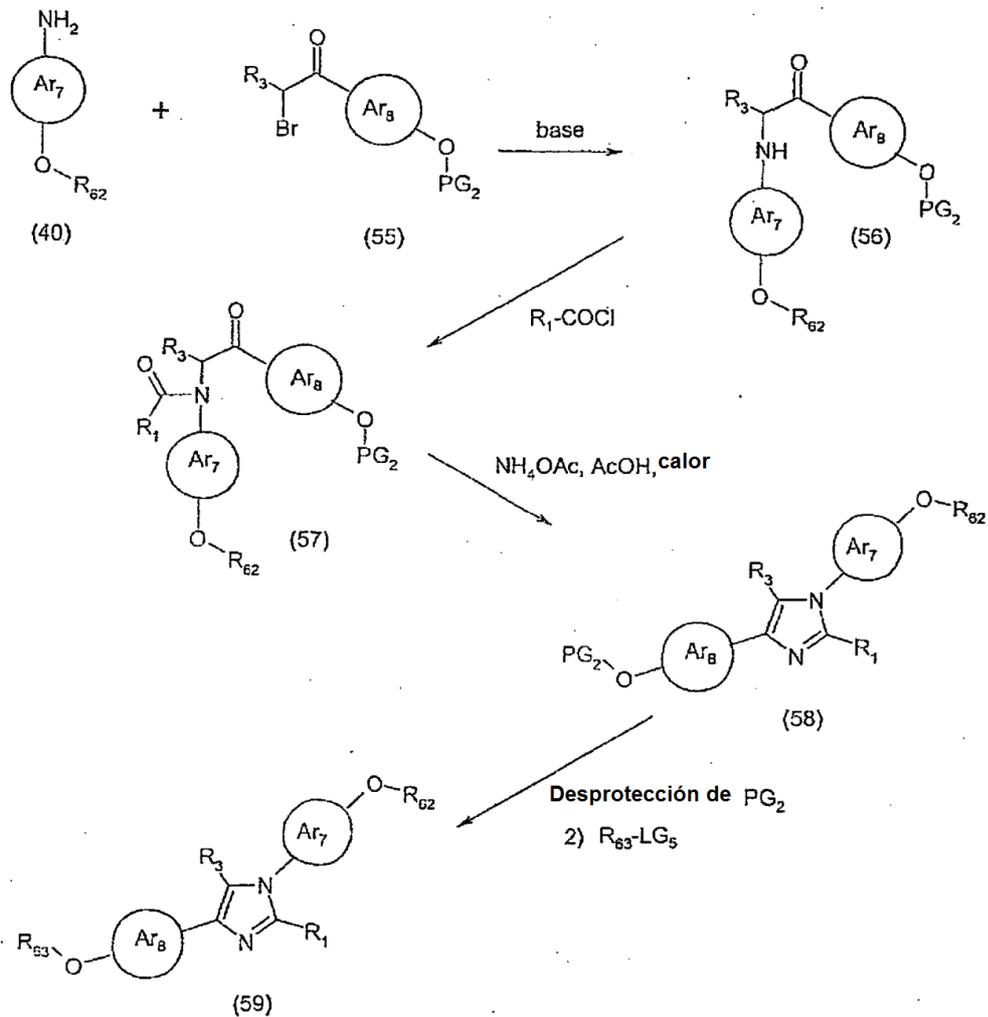
Esquema 9



El Esquema 10 describe otra síntesis general de imidazoles. Una anilina que contiene una cadena lateral hidrófoba (40) puede acoplarse con una bromoacetona (55) dando la aminocetona (56), que luego puede tratarse con un cloruro de ácido  $\text{R}_1\text{-COCl}$  proporcionando (57), que posteriormente puede tratarse con acetato de amonio, ácido acético y calor proporcionando (58). Entonces, el fenol se desprotege;  $\text{PG}_2$  puede ser un grupo tal como, pero no se limita a, bencilo que puede eliminarse con tratamiento con hidrógeno sobre paladio sobre carbono. El grupo fenólico libre se alquila posteriormente con un agente alquilante  $\text{R}_{63}\text{-LG}_5$  para generar el imidazol deseado (59).  $\text{R}_{63}$  es un grupo tal como, pero no se limita a, alquilo sustituido, y  $\text{LG}_5$  es un grupo saliente tal como yoduro o metanosulfonato.

10

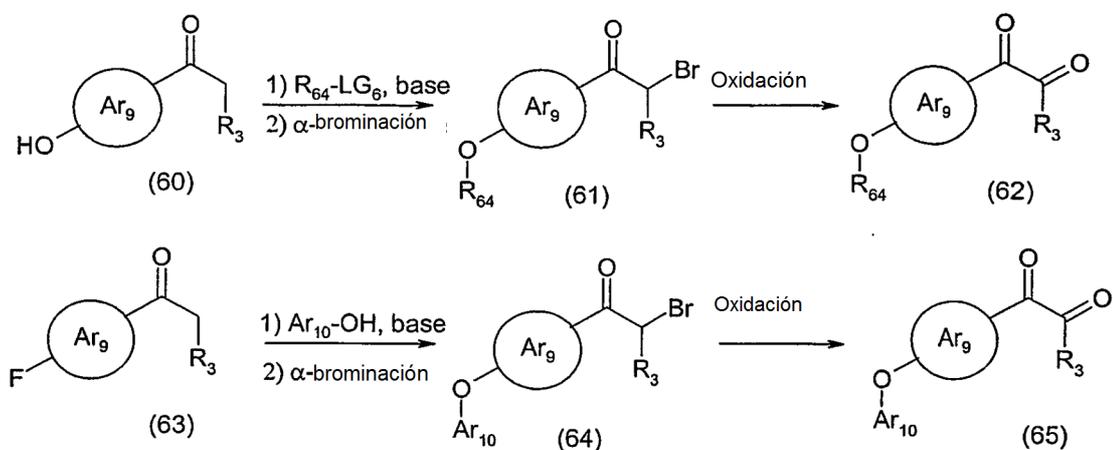
Esquema 10



El Esquema 11 describe la síntesis de dionas o bromocetonas. Una arilcetona (60) puede tratarse con base y un agente alquilante  $R_{64}\text{-LG}_6$  para generar el éter fenílico.  $R_{64}$  es un grupo tal como, pero no se limita a, alquilo sustituido y  $\text{LG}_6$  es un grupo saliente tal como yoduro o metanosulfonato. El producto puede bromarse con un reactivo tal como, pero no se limita a, tribromhidrato de pirrolidinio dando (61) y el bromuro puede oxidarse mediante tratamiento con DMSO proporcionando (62). (63) puede tratarse con  $\text{Ar}_{10}\text{-OH}$  y base, seguido de bromación proporcionando (64). La oxidación como antes da la diona (65).  $\text{Ar}_9$  es un grupo tal como, pero no se limita a, arilo o heteroarilo.

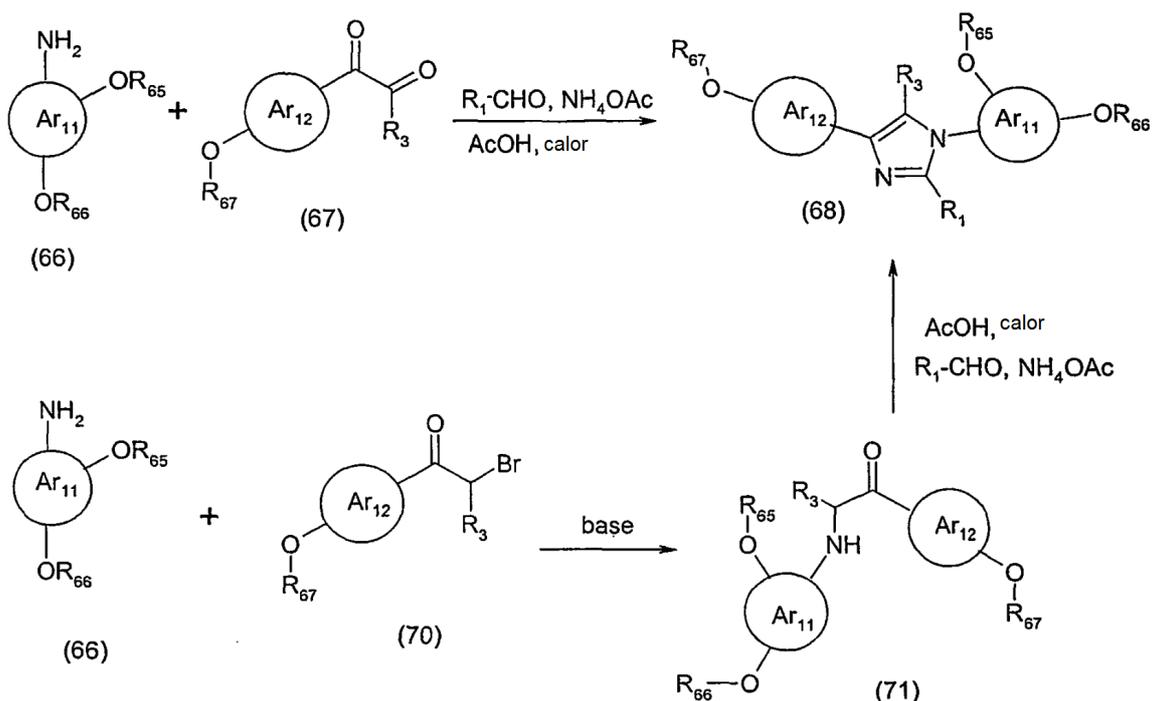
10

Esquema 11



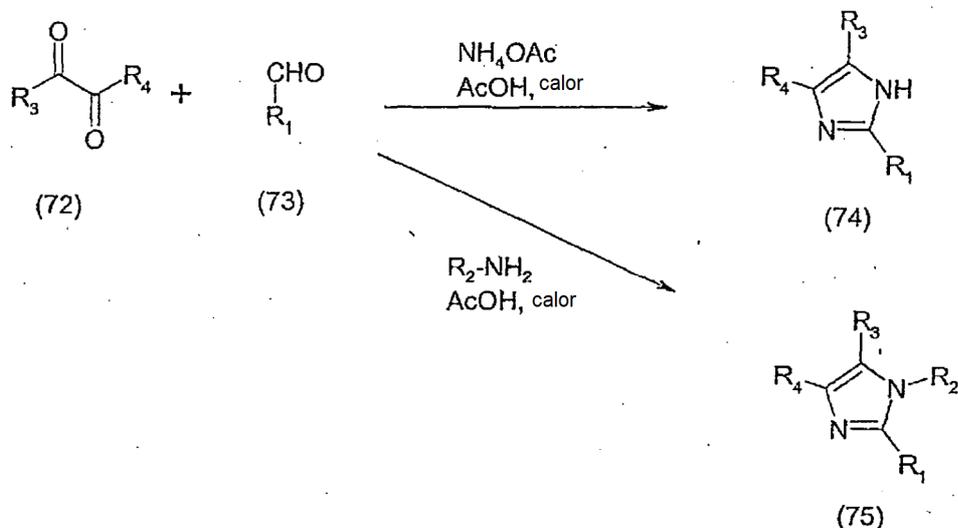
5 El Esquema 12 describe la síntesis de imidazoles. (66) puede tratarse con (67) y un aldehído  $\text{R}_1\text{-CHO}$  proporcionando (68). Alternativamente, (66) puede acoplarse con la bromocetona (70) dando la aminocetona (71), que puede tratarse con ácido acético, calor, un aldehído  $\text{R}_1\text{-CHO}$  y acetato de amonio proporcionando (68).  $\text{Ar}_{11}$  y  $\text{Ar}_{12}$  son grupos tales como, pero no se limitan a, arilo o heteroarilo.

Esquema 12



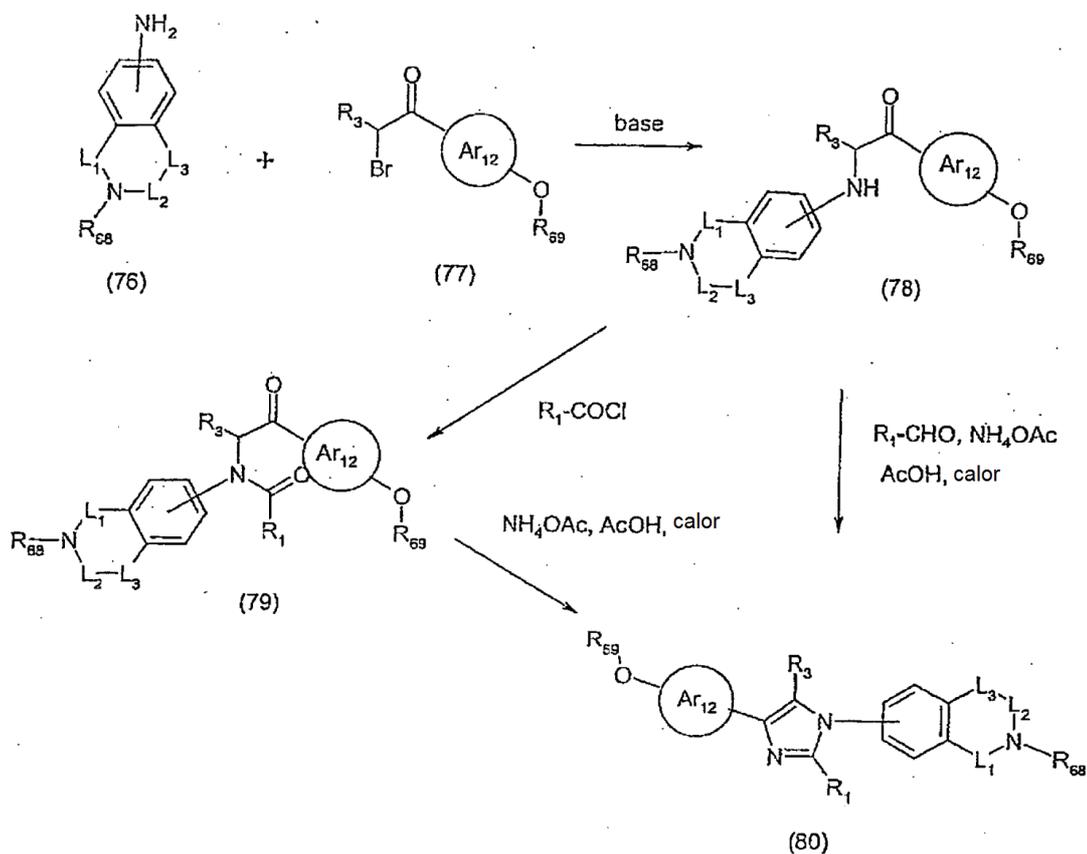
10 El Esquema 13 describe la síntesis de imidazoles. Una diona (72) puede tratarse con  $\text{R}_1\text{-CHO}$  y acetato de amonio - ácido acético proporcionando (74). Alternativamente, una amina  $\text{R}_2\text{-NH}_2$  puede usarse en lugar de acetato de amonio dando (75).

Esquema 13



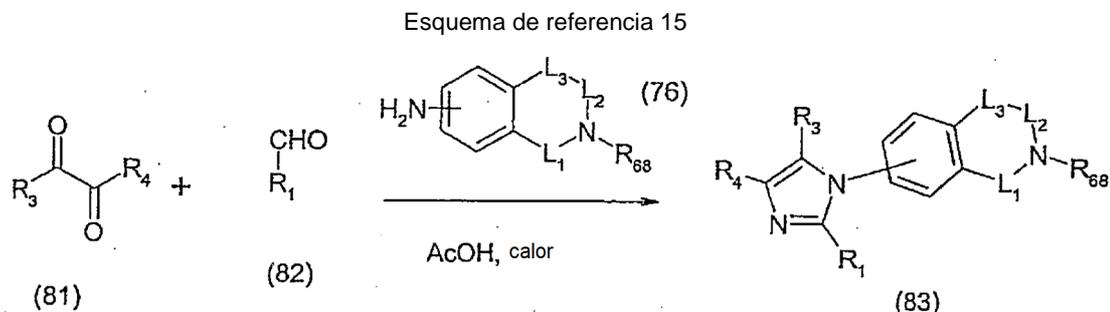
El Esquema de referencia 14 describe otra síntesis de imidazoles. (76) puede acoplarse con la bromocetona (77) dando la aminocetona (78), que puede tratarse con ácido acético, calor, un aldehído  $\text{R}_1\text{-CHO}$  y acetato de amonio proporcionando (80). Alternativamente, (78) puede tratarse con un cloruro de ácido  $\text{R}_1\text{-COCl}$  proporcionando (79), que posteriormente puede tratarse con acetato de amonio, ácido acético y calor proporcionando (80). El grupo  $\text{R}_{68}$  puede ser un grupo protector de amino tal como BOC que puede eliminarse por tratamiento de (80) con TFA. La amina puede alquilarse directamente o alquilarse reductivamente mediante procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, el tratamiento del compuesto de NH con acetaldehído y cianoborohidruro de sodio en un disolvente tal como ácido acético proporciona (80) en el que  $\text{R}_{68}$  es etilo.  $\text{Ar}_{12}$  es un grupo tal como, pero no se limita a, arilo o heteroarilo.

Esquema de referencia 14



El Esquema de referencia 15 describe la síntesis de imidazoles. Una diona (81) puede tratarse con R<sub>1</sub>-CHO y una amina (76) en ácido acético, en presencia de acetato de amonio, a una temperatura de 50 a 140°C, proporcionando (83). Si el grupo R<sub>68</sub> es un grupo protector de amina, entonces dicho grupo protector puede eliminarse y el nitrógeno alquilarse como se describe en el Esquema 14.

5



El término "grupo protector de amino" como se usa en este documento se refiere a sustituyentes del grupo amino comúnmente empleados para bloquear o proteger la funcionalidad amino mientras que reaccionan otros grupos funcionales en el compuesto. Ejemplos de tales grupos protectores de amino incluyen el grupo formilo, el grupo tritilo, el grupo ftalimido, el grupo tricloroacetilo, los grupos cloroacetilo, bromoacetilo y yodoacetilo, grupos de bloqueo de tipo uretano tales como benciloxicarbonilo, 4-fenilbenciloxicarbonilo, 2-metilbenciloxicarbonilo, 4-metoxibenciloxicarbonilo, 4-fluorobenciloxicarbonilo, 4-clorobenciloxicarbonilo, 3-clorobenciloxicarbonilo, 2-clorobenciloxicarbonilo, 2,4-diclorobenciloxicarbonilo, 4-bromobenciloxicarbonilo, 3-bromobenciloxicarbonilo, 4-nitrobenciloxicarbonilo, 4-cianobenciloxicarbonilo, 2-(4-xenil)iso-propoxicarbonilo, 1,1-difenilet-1-iloxicarbonilo, 1,1-difenilprop-1-iloxicarbonilo, 2-fenilprop-2-iloxicarbonilo, 2-(p-toluil)prop-2-iloxicarbonilo, ciclopentaniloxicarbonilo, 1-metilciclopentaniloxicarbonilo, ciclohexaniloxicarbonilo, 9-metilciclohexaniloxicarbonilo, 2-metilciclohexaniloxicarbonilo, 2-(4-toluil)etoxicarbonilo, 2-(metilsulfonil)etoxicarbonilo, 2-(trifenilfosfino)etoxicarbonilo, 9-fluorenilmetoxicarbonilo ("Fmoc"), t-butoxicarbonilo ("BOC"), 2-(trimetilsilil)etoxicarbonilo, aliloxicarbonilo, 1-(trimetilsililmetil)prop-1-eniloxicarbonilo, 5-bencisoxalilmetoxicarbonilo, 4-acetoxibenciloxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, 2-etinil-2-propoxicarbonilo, ciclopropilmetoxicarbonilo, 4-(deciloxi)benciloxicarbonilo, isoborniloxicarbonilo, 1-piperidiloxicarbonilo y similares; el grupo benzoilmetilsulfonilo, el grupo 2-(nitro)fenilsulfenilo, el grupo óxido de difenilfosfina y grupos protectores de amino similares. La especie del grupo protector de amino empleada no es crítica mientras que el grupo amino derivatizado sea estable a la condición de reacción (reacciones) posterior(es) en otras posiciones del compuesto de fórmula (I) y pueda eliminarse en el punto deseado sin perturbar el resto de la molécula. Grupos protectores de amino preferidos son los grupos aliloxicarbonilo, t-butoxicarbonilo, 9-fluorenilmetoxicarbonilo y tritilo. Grupos protectores de amino similares usados en la ciencia de las cefalosporinas, penicilinas y péptidos también están englobados por los términos anteriores. Otros ejemplos de grupos mencionados por los términos anteriores se describen por J. W. Barton, "Protective Groups In Organic Chemistry", J. G. W. McOmie, Ed., Plenum Press, Nueva York, N.Y., 1973, y T. W. Greene, "Protective Groups In Organic Synthesis", John Wiley and Sons, Nueva York, N.Y., 1981. El término relacionado "amino protegido" o "grupo amino protegido" define un grupo amino sustituido con un grupo protector de amino tratado anteriormente.

El término "grupo protector de hidroxilo" como se usa en este documento se refiere a sustituyentes del grupo alcohol comúnmente empleados para bloquear o proteger la funcionalidad alcohol mientras que reaccionan otros grupos funcionales en el compuesto. Ejemplos de tales grupos protectores de alcohol incluyen el grupo 2-tetrahidropiraniolo, el grupo 2-etoxietilo, el grupo tritilo, el grupo tricloroacetilo, grupos de bloqueo de tipo uretano tales como benciloxicarbonilo, y el grupo trialkilsililo, siendo ejemplos de tales trimetilsililo, terc-butildimetilsililo, fenildimetilsililo, triisopropilsililo y texildimetilsililo. La elección del grupo protector de alcohol empleado no es crítica mientras que el grupo alcohol derivatizado sea estable a la condición de reacción (reacciones) posterior(es) en otras posiciones del compuesto de las fórmulas y pueda eliminarse en el punto deseado sin perturbar el resto de la molécula. Otros ejemplos de grupos mencionados por los términos anteriores se describen por J. W. Barton, "Protective Groups In Organic Chemistry", J. G. W. McOmie, Ed., Plenum Press, Nueva York, N.Y., 1973, y T. W. Greene, "Protective Groups In Organic Synthesis", John Wiley and Sons, Nueva York, N.Y., 1981. El término relacionado "hidroxilo protegido" o "alcohol protegido" define un grupo hidroxilo sustituido con un grupo protector de hidroxilo como se trata anteriormente.

El término "grupo protector de carboxilo" como se usa en este documento se refiere a sustituyentes del grupo carboxilo comúnmente empleados para bloquear o proteger la funcionalidad -OH mientras que reaccionan otros grupos funcionales en el compuesto. Ejemplos de tales grupos protectores de alcohol incluyen el grupo 2-tetrahidropiraniolo, el grupo 2-etoxietilo, el grupo tritilo, el grupo alilo, el grupo trimetilsililetoximetilo, el grupo 2,2,2-tricloroetilo, el grupo bencilo y el grupo trialkilsililo, siendo ejemplos de tales trimetilsililo, terc-butildimetilsililo, fenildimetilsililo, triisopropilsililo y texildimetilsililo. La elección del grupo protector de carboxilo empleado no es crítica mientras que el grupo alcohol derivatizado sea estable a la condición de reacción (reacciones) posterior(es) en otras

posiciones del compuesto de las fórmulas y pueda eliminarse en el punto deseado sin perturbar el resto de la molécula. Otros ejemplos de grupos mencionados por los términos anteriores se describen por J. W. Barton, "Protective Groups In Organic Chemistry", J. G. W. McOmie, Ed., Plenum Press, Nueva York, N.Y., 1973, y T. W. Greene, "Protective Groups In Organic Synthesis", John Wiley and Sons, Nueva York, N.Y., 1981. El término relacionado "carboxilo protegido" define un grupo carboxilo sustituido con un grupo protector de carboxilo como se trata anteriormente.

Los procedimientos generales usados en los procedimientos de la presente invención se describen a continuación.

#### Procedimientos

Los datos de EM-CL se obtienen usando elución en gradiente en un controlador Waters 600 equipado con un detector de longitud de onda dual 2487 y un inyector automático Leap Technologies HTS PAL usando una columna YMC Combiscreen ODS-A de 50 x 4,6 mm. Se ejecuta un gradiente de tres minutos del 25% de B (97,5% de acetonitrilo, 2,5% de agua, 0,05% de TFA) y 75% de A (97,5% de agua, 2,5% de acetonitrilo, 0,05% de TFA) al 100% de B. El espectrómetro de masas usado es un instrumento Micromass ZMD. Todos los datos se obtienen en el modo positivo a menos que se indique lo contrario. Los datos de RMN <sup>1</sup>H y RMN <sup>13</sup>C se obtiene en un espectrómetro Varian 400 MHz.

Las abreviaturas usadas en los ejemplos son las siguientes:

	APCI =	ionización química a presión atmosférica
	BOC =	terc-butoxicarbonilo
	BOP=	hexafluorofosfato de (1-benzotriazoliloxi)tris(dimetilamino)fosfonio
20	d =	día
	DIAD =	azodicarboxilato de diisopropilo
	DCC =	diciclohexilcarbodiimida
	DCM =	diclorometano
	DIC =	diisopropilcarbodiimida
25	DIEA =	diisopropiletilamina
	DMA =	N,N-dimetilacetamida
	DMAP =	dimetilaminopiridina
	DME =	1,2 dimetoxietano
	DMF =	N,N-dimetilformamida
30	DMPU =	1,3-dimetilpropileneurea
	DMSO =	sulfóxido de dimetilo
	Et =	etilo
	iPr =	isopropilo
	Bn =	bencilo
35	Me =	metilo
	tBu =	terc-butilo
	Pr =	propilo
	Bu =	butilo
	iBu =	isobutilo
40	EDC =	clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida
	EDTA =	ácido etilendiaminatetraacético
	ELISA =	enzimoinmunoanálisis de adsorción
	ESI =	ionización por electropulverización
	éter =	éter dietílico
45	EtOAc =	acetato de etilo
	SBF =	suero bovino fetal
	g =	gramo
	h =	hora
	HBTU =	hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio
50	HMPA=	triamida hexametilfosfórica
	HOBt =	1-hidroxibenzotriazol
	Hz =	hercio
	i.v. =	intravenosa
	kD =	kiloDalton
55	l =	litro
	LAH =	hidruro de litio y aluminio
	LDA =	diisopropilamida de litio
	LPS =	lipopolisacárido
	M =	molar
60	m/z =	relación de masa con respecto a carga
	mbar =	milibar
	MeOH =	metanol

	mg =	miligramo
	min =	minuto
	ml =	mililitro
	mM =	milimolar
5	mmol =	milimol
	mol =	mol
	pf =	punto de fusión
	EM =	espectrometría de masas
	N =	normal
10	NMM =	N-metilmorfolina, 4-metilmorfolina
	RMN =	espectroscopía de resonancia magnética nuclear
	p.o. =	por vía oral
	PS-carbodiimida =	N-ciclohexilcarbodiimida-N'-propiloximetil-poliestireno
	PBS =	solución salina tamponada con fosfato
15	PMA =	acetato de forbol-miristato
	ppm =	partes por millón
	psi =	libras por pulgada cuadrada
	R <sub>f</sub> =	movilidad de CCF relativa
	ta =	temperatura ambiente
20	s.c. =	subcutánea
	SPA =	ensayo de proximidad de centelleo
	TEA =	triethylamina
	TFA =	ácido trifluoroacético
	THF =	tetrahidrofurano
25	THP =	tetrahidropiraniolo
	CCF =	cromatografía en capa fina
	TMSBr =	bromotrimetilsilano, bromuro de trimetilsililo
	T <sub>r</sub> =	tiempo de retención

Síntesis general de monoalcoxibenzaldehídos:

#### 30 Procedimiento general A

A una disolución con agitación de 2-, 3- o 4-hidroxibenzaldehído (2 mmoles) en DMF (6 ml) a ta se añade K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sólido (4 mmoles). A la mezcla de reacción se añade un haluro o mesilato de alquilo (preparado a partir del alcohol correspondiente y cloruro de metanosulfonilo) (2,2 mmoles) y se calienta a 80°C hasta que la reacción se completa, como se indica por CCF o HPLC. Después de enfriarse a ta, la mezcla de reacción se vierte en EtOAc (20 ml) y se lava con agua (2x10 ml) y salmuera (15 ml). La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y después de eliminar el agente desecante, el disolvente se elimina a alto vacío proporcionando el producto deseado. El producto bruto puede usarse para la transformación adicional sin ninguna purificación o después de purificarse usando cromatografía en columna de gel de sílice.

Síntesis general de monoariloxibenzaldehídos:

#### 40 Procedimiento general B

A una disolución con agitación de a 2-, 3- o 4-fluorobenzaldehído (2 mmoles) en DMF (6 ml) a ta se añade el fenol necesario (2,2) seguido de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sólido (3 mmoles). La mezcla de reacción se calienta a 100°C hasta que la reacción se completa, como se indica por CCF o HPLC. Después de enfriarse a ta, la mezcla de reacción se vierte en EtOAc (20 ml) y se lava con agua (2x10 ml) y salmuera (15 ml). La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y después de eliminar el agente desecante, el disolvente se elimina a alto vacío proporcionando el producto deseado. El producto bruto puede usarse para la transformación adicional sin ninguna purificación o después de purificarse usando cromatografía en columna de gel de sílice.

Síntesis general de 2,4-dialcoxibenzaldehídos homosustituídos:

#### Procedimiento general C

50 A una disolución con agitación de 2,4-dihidroxibenzaldehído (2 mmoles) en DMF (8 ml) a ta se añade CS<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sólido (6 mmoles). A la mezcla de reacción se añade un haluro o mesilato de alquilo (preparado a partir del alcohol correspondiente y cloruro de metanosulfonilo, véase el Procedimiento general P2) (4,4 mmoles) y se calienta a 80°C hasta que la reacción se completa, como se indica por CCF o HPLC. Después de enfriarse a ta, la mezcla de reacción se vierte en EtOAc (20 ml) y se lava con agua (2x10 ml) y salmuera (15 ml). La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y después de eliminar el agente desecante, el disolvente se elimina a alto vacío proporcionando el producto deseado. El producto bruto puede usarse para la transformación adicional sin ninguna purificación o después de purificarse usando cromatografía en columna de gel de sílice.

Síntesis general de 2,4-dialcoxibenzaldehídos heterosustituídos:

Procedimiento general D1

5 A una disolución con agitación de 2,4-dihidroxibenzaldehído (2,2 mmoles) en DMF (5 ml) a ta se añade  $\text{KHCO}_3$  sólido (2,2 mmoles). A la mezcla de reacción se añade un haluro o mesilato de alquilo (preparado a partir del alcohol correspondiente y cloruro de metanosulfonilo, véase el Procedimiento general P2) (2,0 mmoles) y se calienta a 130°C durante 4 h. Después de enfriarse a ta, la mezcla de reacción se trata con  $\text{H}_2\text{O}$  fría (15 ml) y se extrae con EtOAc (2x10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera y se secan sobre sulfato de sodio. El producto bruto se purifica por cromatografía ultrarrápida proporcionando el producto intermedio de 2-hidroxi-4-alcoxibenzaldehído.

Procedimiento general D2

10 A una disolución con agitación del producto intermedio de 2-hidroxi-4-alcoxibenzaldehído anteriormente mencionado (2 mmoles) en DMSO (5 ml) a ta se añade  $\text{CS}_2\text{CO}_3$  sólido (3 mmoles). A la mezcla de reacción se añade un haluro o mesilato de alquilo (preparado a partir del alcohol correspondiente y cloruro de metanosulfonilo, véase el Procedimiento general P2) (3 mmoles) y se calienta a 90°C hasta que la reacción se completa, como se indica por CCF o HPLC. Después de enfriarse a ta, la mezcla de reacción se trata con  $\text{H}_2\text{O}$  fría (15 ml) y se extrae con EtOAc (2x10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavan con  $\text{H}_2\text{O}$  (10 ml) y salmuera (10 ml) y se secan sobre sulfato de sodio. Después de eliminar el agente desecante, el disolvente se elimina a alto vacío proporcionando el producto deseado. El producto bruto puede usarse para la transformación adicional sin ninguna purificación o después de purificarse usando cromatografía en columna de gel de sílice.

Síntesis general de 2-alcoxi-4-ariloxibenzaldehídos:

20 Procedimiento general E

25 Una disolución de 2,4-difluorobenzaldehído (2 mmoles) en DMF (2 ml) se añade gota a gota a una disolución previamente enfriada (0°C) de alcóxido de sodio (2 mmoles) en DMF (6 ml) [preparada por agitación de una mezcla de hidruro de sodio (2 mmoles) y el alcohol correspondiente (2 mmoles) en DMF]. La mezcla de reacción resultante se calienta a ta y se agita durante 3 h adicionales. Al mismo recipiente de reacción se introduce carbonato de potasio sólido (2 mmoles) y el fenol necesario (2 mmoles) y la mezcla de reacción se calienta a 90°C en un baño de aceite durante 24. Después de enfriarse a ta, la mezcla de reacción se vierte en EtOAc (20 ml) y se lava con agua (2x10 ml) y salmuera (15 ml). La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y después de eliminar el agente desecante, el disolvente se elimina a alto vacío proporcionando el producto deseado. El producto bruto puede usarse para la transformación adicional sin ninguna purificación o después de purificarse usando cromatografía en columna de gel de sílice.

Síntesis general de monoalcoxi-orto-fenilendiaminas:

Procedimiento A

Procedimiento general F1

35 A una disolución con agitación de 3-fluoro-4-nitrofenol (4 mmoles) en DMF (6 ml) a ta se añade  $\text{K}_2\text{CO}_3$  sólido (8 mmoles). A la mezcla de reacción se añade un haluro o mesilato de alquilo (preparado a partir del alcohol correspondiente y cloruro de metanosulfonilo, véase el Procedimiento general P2) (4,4 mmoles) y se calienta a 80°C hasta que la reacción se completa, como se indica por CCF o HPLC. Después de enfriarse a ta, la mezcla de reacción se vierte en EtOAc (40 ml) y se lava con agua (2x20 ml) y salmuera (30 ml). La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y después de eliminar el agente desecante, el disolvente se elimina a vacío proporcionando el producto deseado. El producto bruto puede usarse para la transformación adicional sin ninguna purificación o después de purificarse usando cromatografía en columna de gel de sílice.

Procedimiento general F2

45 A una disolución con agitación de 2-fluoro-4-alcoxinitrobenzoceno (2 mmoles) obtenido anteriormente, TEA (4 mmoles) en DMF (5 ml) se añade gota a gota una disolución de alquilamina necesaria (2,2 mmoles) en DMF (2 ml) a ta dentro de 15 min, y luego se agita a ta durante 5 h. La mezcla de reacción se trata con  $\text{H}_2\text{O}$  fría (10 ml) y se extrae con EtOAc (2x15 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavan con  $\text{H}_2\text{O}$  (10 ml) y salmuera (10 ml) y se secan sobre sulfato de sodio. Después de eliminar el agente desecante, el disolvente se elimina a alto vacío proporcionando el producto intermedio de 2-alquilamino-4-alcoxinitrobenzoceno deseado. El producto bruto puede usarse para la transformación adicional sin ninguna purificación o después de purificarse usando cromatografía en columna de gel de sílice.

Procedimiento B

Procedimiento general G1

A una disolución con agitación de 2,4-difluoronitrobenzoceno (2 mmoles), TEA (4 mmoles) en DMF (5 ml) se añade gota a gota una disolución de alquilamina necesaria (2,2 mmoles) en DMF (2 ml) a ta dentro de 15 min, y luego se

agita a ta durante 5 h. La mezcla de reacción se trata con H<sub>2</sub>O fría (10 ml) y se extrae con EtOAc (2x15 ml), Las fases orgánicas combinadas se lavan con H<sub>2</sub>O (10 ml) y salmuera (10 ml) y se secan sobre sulfato de sodio. Después de eliminar el agente desecante, el disolvente se elimina a alto vacío proporcionando el 2-alquilamino-4-fluoronitrobenzato deseado. El producto bruto puede usarse para la transformación adicional sin ninguna purificación o después de purificarse usando cromatografía en columna de gel de sílice.

#### Procedimiento general G2

A una disolución con agitación de 2-alquilamino-4-fluoronitrobenzato como se ha obtenido anteriormente (2,0 mmoles) en THF anhidro (4 ml) se añade un alcohol (2,4 mmoles) seguido de KOBu<sup>t</sup> en polvo (2,4 mmoles) en una porción a ta y bajo corriente de nitrógeno. La mezcla de reacción se somete luego a reflujo hasta que la reacción se completa, como se indica por CCF o HPLC. Después de enfriarse a ta, la mezcla de reacción se trata con H<sub>2</sub>O fría (15 ml) y se extrae con EtOAc (2x10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera y se secan sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente a vacío proporcionó el producto intermedio de 2-alquilamino-4-alcoxinitrobenzato. El producto bruto puede usarse para la transformación adicional sin ninguna purificación o después de purificarse usando cromatografía en columna de gel de sílice.

Reducción de monoalcoxinitrobenzatos:

#### Procedimiento general H

El producto intermedio de nitro (2 mmoles) obtenido anteriormente como en el *Procedimiento A o B* se disuelve en MeOH (10 ml) y se hidrogena en presencia de 10% de Pd/C (10 mg) hasta que la reacción se completa, como se indica por CCF o HPLC. La mezcla de reacción se filtra luego a través de una almohadilla de Celite para eliminar el catalizador. El disolvente se elimina a alto vacío proporcionando la diamina deseada, que se usa directamente para la transformación adicional sin más purificación.

#### Procedimiento general I

A una disolución con agitación del producto intermedio de 2-alquilamino-4-alcoxinitrobenzato proporcionado [como se obtiene en (b)] (2 mmoles) en EtOH (20 ml) se añade SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O (8 mmoles) y la mezcla se somete a reflujo hasta que la reacción se completa, como se indica por CCF o HPLC. Después de completarse la reducción, el disolvente se elimina a vacío y el residuo se trata con NaHCO<sub>3</sub> saturado a pH ~8. La suspensión amarilla resultante se extrae con DCM (2x20 ml), se lava con salmuera y se seca. El disolvente se elimina a alto vacío proporcionando la diamina deseada, que se usa directamente para la transformación adicional sin más purificación.

Síntesis general de dialcoxi-orto-fenilendiaminas homodisustituidas:

#### Procedimiento general J1

A una disolución con agitación de 2,4,6-trifluoronitrobenzato (3,0 mmoles) y trietilamina (6,0 mmoles) en DMF (6 ml) se añade gota a gota una disolución de alquilamina (3,0 mmoles) en DMF (2 ml) a ta dentro de 15 min, y luego se agita a ta durante 5 h. La mezcla de reacción se trata con H<sub>2</sub>O fría (10 ml) y se extrae con EtOAc (2x15 ml), las fases orgánicas combinadas se lavan con H<sub>2</sub>O (10 ml) y salmuera (10 ml) y se secan sobre sulfato de sodio. Después de eliminar el agente desecante, el disolvente se elimina a alto vacío proporcionando el 2-alquilamino-4,6-difluoronitrobenzato deseado. El producto bruto puede usarse para la transformación adicional sin ninguna purificación o después de purificarse usando cromatografía en columna de gel de sílice.

#### Procedimiento general J2

A una disolución con agitación de 2-alquilamino-4,6-difluoronitrobenzato como se ha obtenido anteriormente (2,0 mmoles) en THF anhidro (4 ml) se añade un alcohol (4,4 mmoles) seguido de KOBu<sup>t</sup> en polvo (4,4 mmoles) en una porción a ta y bajo corriente de nitrógeno. La mezcla de reacción se somete luego a reflujo hasta que la reacción se completa, como se indica por CCF o HPLC. Después de enfriarse a ta, la mezcla de reacción se trata con H<sub>2</sub>O fría (15 ml) y se extrae con EtOAc (2x15 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera y se secan sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente a vacío proporcionó el producto intermedio de 2-alquilamino-4,6-dialcoxinitrobenzato. El producto bruto puede usarse para la transformación adicional sin ninguna purificación o después de purificarse usando cromatografía en columna de gel de sílice.

El producto intermedio de nitro (2 mmoles) obtenido puede reducirse al compuesto de amino empleando los Procedimientos generales H o I.

Síntesis general de dialcoxi-orto-fenilendiaminas heterodisustituidas:

#### Procedimiento general J3

A una disolución con agitación de 3,5-difluorofenol (3 g; 17 mmoles) en diclorometano (30 ml) a 0°C se añade gota a gota HNO<sub>3</sub> conc. (2,5 ml) durante 10 min. La mezcla de reacción se agita luego a 0°C durante 60 min completándose la nitración, como se indica por CCF. Después de completarse la reacción se añade H<sub>2</sub>O fría (30 ml) al matraz de

reacción y se agita. El contenido se vierte luego en un embudo de decantación y las fases se extraen. La fase acuosa se extrae luego con EtOAc (2x30 ml) y las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio. Después de eliminar el agente desecante, el disolvente se elimina a vacío dando la mezcla de producto bruto que se purifica usando cromatografía en columna de gel de sílice proporcionando el nitrodifluorofenol.

#### 5 Procedimiento general J4

10 A una disolución con agitación de 3,5-difluoro-4-nitrofenol (4 mmoles) en DMF (6 ml) a ta se añade K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sólido (8 mmoles). A la mezcla de reacción se añade un haluro o mesilato de alquilo (preparado a partir del alcohol correspondiente y cloruro de metanosulfonilo, véase el Procedimiento general P2) (4,4 mmoles) y se calienta a 80°C hasta que la reacción se completa, como se indica por CCF o HPLC. Después de enfriarse a ta, la mezcla de reacción se vierte en EtOAc (40 ml) y se lava con agua (2x20 ml) y salmuera (30 ml). La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y después de eliminar el agente desecante, el disolvente se elimina a vacío proporcionando el producto deseado. El producto bruto puede usarse para la transformación adicional sin ninguna purificación o después de purificarse usando cromatografía en columna de gel de sílice.

#### Procedimiento general J5

15 A una disolución con agitación de 2,6-difluoro-4-alcóxinitrobenzoceno obtenida anteriormente (3,0 mmoles) y trietilamina (6,0 mmoles) en DMF (6 ml) se añade gota a gota una disolución de alquilamina (3,0 mmoles) en DMF (2 ml) a ta dentro de 15 min, y se agita luego a ta durante 5 h. La mezcla de reacción se trata con H<sub>2</sub>O fría (10 ml) y se extrae con EtOAc (2x15 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavan con H<sub>2</sub>O (10 ml) y salmuera (10 ml) y se secan sobre sulfato de sodio. Después de eliminar el agente desecante, el disolvente se elimina a alto vacío proporcionando el 2-alquilamino-4-alcóxi-6-fluoronitrobenzoceno deseado. El producto bruto puede usarse para la transformación adicional sin ninguna purificación o después de purificarse usando cromatografía en columna de gel de sílice.

#### Procedimiento general J6

25 A una disolución con agitación de 2-alquilamino-4-alcóxi-6-fluoronitrobenzoceno como se ha obtenido anteriormente (2,0 mmoles) en THF anhidro (5 ml) a 0°C se añade gota a gota una disolución 1 M de un alcóxido (2,2 mmoles) en THF (puede generarse añadiendo el alcohol correspondiente a una disolución 1 M de KOBu<sup>t</sup> en THF) y bajo corriente de nitrógeno. La mezcla de reacción se mantiene a 0°C hasta que la reacción se completa, como se indica por CCF o HPLC. La mezcla de reacción se trata luego con H<sub>2</sub>O fría (15 ml) y se extrae con EtOAc (2x15 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera y se secan sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente a vacío proporcionó el producto intermedio de nitro sustituido con heterodialcoxi deseado. El producto bruto puede usarse para la transformación adicional sin ninguna purificación o después de purificarse usando cromatografía en columna de gel de sílice.

#### Procedimiento general J7

35 El producto intermedio de nitro (2 mmoles) obtenido anteriormente se disuelve en MeOH (10 ml) y se hidrogena en presencia de 10% de Pd/C (10 mg) hasta que la reacción se completa, como se indica por CCF o HPLC. La mezcla de reacción se filtra luego a través de una almohadilla de Celite para eliminar el catalizador. El disolvente se elimina a alto vacío proporcionando la dialcoxi-orto-fenilendiamina heterodisustituida deseada.

Procedimiento general para la síntesis de bencimidazoles:

#### Procedimiento general K

40 Una disolución de una orto-fenilendiamina (2 mmoles) y un arilaldehído apropiado en etanol se somete a reflujo hasta que la reacción se completa, como se indica por CCF o HPLC. El disolvente se elimina a vacío y el residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice proporcionando el 2-arilbencimidazol deseado.

Procedimiento general para la síntesis de monoalcóxianilinas:

Procedimiento A:

#### 45 Procedimiento general L1

50 A una disolución con agitación de 4-fluoronitrobenzoceno (2,0 mmoles) en THF anhidro (5 ml) a 0°C se añade gota a gota una disolución 1 M de un alcóxido de potasio (2,2 mmoles) en THF (puede generarse añadiendo el alcohol correspondiente a una disolución 1 M de KOBu<sup>t</sup> en THF) y bajo corriente de nitrógeno. La mezcla de reacción se agita a 0°C hasta que se completa, como se indica por CCF o HPLC. La mezcla de reacción se trata luego con H<sub>2</sub>O fría (15 ml) y se extrae con EtOAc (2x15 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente a vacío proporcionó el 4-alcóxinitrobenzoceno deseado. El producto bruto podría usarse directamente para la transformación adicional sin ninguna purificación o después de purificarse usando cromatografía en columna de gel de sílice.

## Procedimiento B:

Procedimiento general M1

5 A una disolución con agitación de 4-nitrofenol (2 mmoles) en DMF (6 ml) a ta se añade carbonato de potasio sólido (4 mmoles). Entonces, a la mezcla de reacción se añade un haluro o mesilato de alquilo (preparado a partir del alcohol correspondiente y cloruro de metanosulfonilo, véase el Procedimiento general P2) (2,2 mmoles) y se calienta a 80°C hasta que se completa, como se indica por CCF o HPLC. Después de enfriarse a ta, la mezcla de reacción se trata luego con H<sub>2</sub>O fría (15 ml) y se extrae con EtOAc (2x15 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente a vacío proporcionó el 4-alcoxinitrobenzoceno deseado. El producto bruto podría usarse directamente para la transformación adicional sin ninguna purificación o después de purificarse usando cromatografía en columna de gel de sílice.

10 Procedimiento general para la síntesis de alcoxi-anilinas homodisustituidas:

## Procedimiento C

Procedimiento general N1

15 A una disolución con agitación de 2,4-difluoronitrobenzoceno (2,0 mmoles) en THF anhidro (4 ml) a 0°C se añade un alcohol (4,4 mmoles) seguido de t-butóxido de potasio en polvo (4,4 mmoles) en una porción bajo una corriente de N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se calienta luego a ta y se calienta a reflujo hasta que se completa, como se indica por CCF o HPLC. Después de enfriarse a ta, la mezcla de reacción se trata con H<sub>2</sub>O fría (15 ml) y se extrae con EtOAc (2x15 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente a vacío proporcionó el 2,4-dialcoxinitrobenzoceno. El producto bruto podría entonces usarse para la transformación adicional sin ninguna purificación o después de purificarse usando cromatografía en columna de gel de sílice.

20 Procedimiento general para la síntesis de alcoxi-anilinas:

Procedimiento general O2

25 A una disolución con agitación de 4-alcoxi-2-fluoronitrobenzoceno obtenida anteriormente (2,0 mmoles) en THF anhidro (5 ml) a 0°C se añade gota a gota una disolución 1 M de un alcóxido (2,2 mmoles) en THF (puede generarse añadiendo el alcohol correspondiente a una disolución 1 M de t-butóxido de potasio en THF) y bajo una corriente de N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se mantiene a 0°C hasta que se completa, como se indica por CCF o HPLC. La mezcla de reacción se trata luego con H<sub>2</sub>O fría (15 ml) y se extrae con EtOAc (2x15 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente a vacío proporcionó el alcoxinitrobenzoceno heterosustituido deseado. El producto bruto puede usarse para la transformación adicional sin ninguna purificación o después de purificarse usando cromatografía en columna de gel de sílice.

## Procedimiento E:

Procedimiento general P1

35 A una disolución con agitación de un 2-nitro-5-fluorofenol (2,0 mmoles) en THF anhidro (4 ml) a 0°C se añade un alcohol (2,2 mmoles) seguido de t-butóxido de potasio en polvo (4,2 mmoles) en una porción bajo una corriente de N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se calienta luego a ta y se calienta a reflujo hasta que se completa, como se indica por CCF o HPLC. Después de enfriarse a ta, la mezcla de reacción bruta se trata con un haluro o mesilato de alquilo (2,2 mmoles, preparado a partir del alcohol correspondiente y cloruro de metanosulfonilo) y se calienta a reflujo hasta que se completa, como se indica por CCF o HPLC. La mezcla de reacción se enfría luego a ta, se trata con H<sub>2</sub>O fría (15 ml) y se extrae con EtOAc (2x15 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente a vacío proporcionó el alcoxinitrobenzoceno heterosustituido. El producto bruto puede usarse para la transformación adicional sin ninguna purificación o después de purificarse usando cromatografía en columna de gel de sílice.

Procedimiento general P2

45 Un alcohol primario o secundario (20 mmoles, 1 eq) se disuelve en DCM (25 ml), se añade TEA (40 mmol, 2 eq) y la mezcla se enfría a 0°C. A esta mezcla se añade lentamente cloruro de metanosulfonilo (30 mmoles, 1,5 eq) con agitación y la mezcla de reacción se agita a 0°C durante una hora y a ta durante otra hora (hasta que la reacción se completa por HPLC). El disolvente se elimina y a ésta se añade bicarbonato sódico acuoso saturado. El producto se extrae con EtOAc (3 x) y se lava con bicarbonato sódico y agua. El disolvente se elimina a vacío proporcionando el metanosulfonato producto.

50 Procedimiento general para la síntesis de alquilfenonas:

## Procedimiento F

Procedimiento general Q1

A una disolución con agitación de 4'-hidroxiacetofenona (1,2 mmoles) en DMF (10 ml) a ta se añade carbonato de potasio sólido (3,0 mmoles). A la mezcla de reacción se añade un haluro o mesilato de alquilo (preparado a partir del alcohol correspondiente y cloruro de metanosulfonilo, véase el Procedimiento general P2) (1,0 mmol) y se calienta a 80°C hasta que se completa, como se indica por CCF o HPLC. Después de enfriarse a ta, la mezcla de reacción se inactiva eliminando el disolvente a vacío y tratando el residuo con bicarbonato sódico saturado. La fase acuosa se vierte en EtOAc (20 ml) y se lava con H<sub>2</sub>O (2x10 ml) y salmuera (15 ml). La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y el disolvente se elimina a vacío proporcionando el producto deseado. El producto alquilado bruto puede usarse para la transformación adicional sin ninguna purificación o después de purificarse usando cromatografía en columna de gel de sílice.

## Procedimiento G

Procedimiento general Q2

A una disolución con agitación de un alcohol (75 mmoles) en DMSO (80 ml) a ta se añade carbonato de cesio sólido (150 mmoles). A la mezcla de reacción se añade 4'-fluoro-alquilfenona (50 mmoles) y se calienta a 90°C hasta que se completa, como se indica por CCF o HPLC. Después de enfriarse a ta, la mezcla de reacción se trata con bicarbonato sódico saturado (150 ml). La fase acuosa se extrae con éter dietílico (4x100 ml). La fase orgánica se lava con H<sub>2</sub>O (2x10 ml) y salmuera (15 ml). La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y el disolvente se elimina a vacío proporcionando la alcoxiacetofenona deseada. La acetofenona alquilada bruta puede usarse para la transformación adicional sin ninguna purificación o después de purificarse usando cromatografía en columna de gel de sílice.

## Procedimiento general para N-arilimidazoles:

## Procedimiento H

Procedimiento general R1

A una disolución con agitación de alcoxiacetofenona (2 mmoles) en MeOH anhidro (5 ml) a 0°C se añade tribromhidrato de pirrolidona (1,2 eq.). La mezcla de reacción se agita bajo nitrógeno a 0°C durante 1 h y se deja calentar a temperatura ambiente hasta que se completa, como se indica por CCF o HPLC. El disolvente se elimina luego a vacío y la alfa-bromoacetofenona bruta se usa para la transformación adicional.

Procedimiento general R2

A una disolución con agitación de una alcoxianilina (1,2 eq., 2 mmoles) en DMF anhidra (5 ml) se añade diisopropiletilamina (3 eq., 6 mmoles), seguido de una lenta adición de la alfa-bromoacetofenona descrita anteriormente (1,6 mmoles). La mezcla de reacción se agita bajo nitrógeno a ta hasta que se completa, como se indica por CCF o HPLC. La mezcla de reacción se diluye luego con H<sub>2</sub>O fría y el producto se aísla en EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente a vacío proporcionó el producto deseado. La anilina alquilada bruta se purifica por cromatografía (gel de sílice). Se obtuvo producto puro a partir del 2-4% de MeOH/DCM (rendimiento del ~50-60%).

Procedimiento general R3

A una disolución con agitación de la anilina alquilada descrita anteriormente (2 mmoles) en DCM anhidro (5 ml) a 0°C se añade TEA (3 eq., 6 mmoles), seguido de una lenta adición de un cloruro o anhídrido de ácido (3 eq., 6 mmoles). La mezcla de reacción se agita bajo nitrógeno a 0°C durante 1 h y se deja que se caliente a temperatura ambiente hasta que se completa, como se indica por CCF o HPLC. El disolvente se elimina a vacío y la amida bruta se usa para la transformación adicional.

Procedimiento general R4

A una disolución con agitación de la amida descrita anteriormente (2 mmoles) en AcOH (2 ml) se añade acetato de amonio (exceso, ~20 eq.). La mezcla de reacción se agita a 90°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfría luego y se neutraliza con disolución saturada de bicarbonato sódico. El procesamiento extractivo usual con EtOAc dio el imidazol producto, que se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice). El producto puro se obtiene a partir del 4-6% de MeOH/DCM (rendimiento del 40-50%).

Procedimiento general S1

A una disolución con agitación de una alcoxianilina (2 mmoles) en DCM (4 ml) a ta se añade TEA (2,5 mmoles) seguido de un cloruro o anhídrido de ácido (2,5 mmoles). La mezcla de reacción se agita bajo nitrógeno a ta hasta que se completa, como se indica por CCF o HPLC. La mezcla de reacción se trata con disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico (5 ml), se extrae luego con EtOAc (2x15 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H<sub>2</sub>O (2x15 ml) y salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente a vacío proporcionó la

anilida. El producto bruto se usa para la transformación adicional.

#### Procedimiento general S2

5 A una disolución con agitación de la anilida (2 mmoles) obtenida como anteriormente en THF anhidro (4 ml) se añade hidruro de sodio sólido (dispersión al 60% en aceite; 2,2 mmoles) en porciones. Después de la adición, a la mezcla de reacción se añade una disolución de una bromo-acetofenona (2,2 mmoles) (preparada como se describe antes) en THF anhidro (2 ml). Entonces, la reacción se deja que avance a ta o se calienta a reflujo según se necesite. Tras completarse la reacción, a la mezcla de reacción se añade EtOAc (20 ml) seguido de H<sub>2</sub>O (10 ml). La fase orgánica se lava con H<sub>2</sub>O (2x15 ml) y salmuera y se seca sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente a vacío proporcionó la anilida N-alquilada. El producto bruto puede usarse para la transformación adicional.

#### 10 Procedimiento general S3

15 A una disolución con agitación de la anilida N-alquilada (1 mmol) obtenida como anteriormente en AcOH (3 ml) se añade NH<sub>4</sub>OAc sólido (20 mmoles) en una porción. La mezcla de reacción se calienta luego a 100°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfría a ta y se trata con disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico mientras que se agita hasta que el pH sea 7-8. El contenido se extrajo con EtOAc (2x15 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavan con H<sub>2</sub>O (2x15 ml) y salmuera y se secan sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente a vacío proporcionó el N-arilimidazol deseado. El producto bruto se purifica usando cromatografía en columna de gel de sílice.

#### Procedimiento general T1

20 Se añade cloruro de hidrógeno 4 N en disolución de dioxano (4 mmoles) a una mezcla de compuesto de BOC-amino (1 mmol) en DCM anhidro (5 ml) y la mezcla se agita a ta hasta que se completa. La evaporación de los disolventes a vacío proporcionó clorhidrato de amina desprotegido.

#### Procedimiento general T2

25 Un éter bencilalquílico, éster bencílico o un éter bencilfenílico se disuelve en MeOH y se hidrogena en presencia de 10% de Pd/C catalizador hasta que se completa la reacción. La mezcla de reacción se filtra luego a través de una almohadilla de Celite para eliminar el catalizador. La evaporación del disolvente a vacío proporcionó el alcohol, ácido carboxílico o fenol, respectivamente.

#### Procedimiento general T3

30 Un fenol (0,2 mmoles) en DMF anhidra (5 ml) se alquila por un bromuro o un mesilato (0,3 mmoles) a ta (para un bromuro, 60% de NaH como base) o a 90°C (para un mesilato, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> como base). La reacción se inactiva añadiendo NaHCO<sub>3</sub> sat. La mezcla resultante se extrae con EtOAc, se lava con salmuera y se seca. El producto bruto se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, si se desea.

### **Ejemplo 404**

{3-[4-(2-Butil-4-{4-[2-(4-cloro-fenil)-etoxi]-fenil}-imidazol-1-il)-fenoxi]-propil]-dietil-amina

35 A una disolución con agitación de 4-fluoronitrobenceno (2,0 mmoles) en THF anhidro (5 ml) a 0°C se añadió gota a gota una disolución 1 M de un dietilaminopropóxido de potasio (2,2 mmoles) en THF y bajo una corriente de nitrógeno, según el Procedimiento general L1. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h y se dejó que se calentara a ta hasta que se completara, como se indicó por CCF o HPLC. La mezcla de reacción se trató luego con H<sub>2</sub>O fría y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente a vacío proporcionó el 4-alcoxinitrobenceno deseado.

40 La N,N-dietil-N-[3-(4-nitrofenoxi)propil]amina (2 mmoles) obtenida anteriormente se disolvió en MeOH (10 ml) y se hidrogenó en presencia de 10% de Pd/C (10 mg), según el Procedimiento general H. La mezcla de reacción se filtró luego para eliminar el catalizador. El disolvente se eliminó a vacío proporcionando la 4-alcoxianilina deseada, que se usó directamente para la transformación adicional sin más purificación.

45 A una disolución con agitación de 4'-hidroxiacetofenona (2,2 mmoles) en DMF (5 ml) a ta se añadió carbonato de potasio sólido (9,0 mmoles). Se añadió mesilato de 4-clorofenilo (2,0 mmoles) a la mezcla de reacción y se calentó a 80°C hasta que se completó, según el Procedimiento general Q1. Después de enfriarse a ta, la mezcla de reacción se inactivó usando agua fría (20 ml) y el producto se aisló en EtOAc (2x20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato sódico saturado (2x10 ml), agua (2x10 ml) y salmuera (15 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó a vacío proporcionando la 1-{4-[2-(4-clorofenil)etoxi]fenil}etanona deseada.

50 A una disolución con agitación de la 1-{4-[2-(4-clorofenil)etoxi]fenil}etanona (2 mmoles) en MeOH anhidro (5 ml) a 0°C se añadió tribromhidrato de pirrolidona (1,2 eq., 2,2 mmoles), según el Procedimiento general R1. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 1 h y se dejó que se calentara a ta hasta que se completara, como se

indicó por CCF o HPLC. El disolvente se eliminó luego a vacío y el residuo se trató con bicarbonato sódico saturado. La fase acuosa se vertió en EtOAc (20 ml) y el producto se aisló en EtOAc (2x20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato sódico saturado (2x10 ml) y salmuera (15 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó a vacío proporcionando el producto deseado. La 2-bromo-1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona bruta se purificó por cromatografía (gel de sílice).

A una disolución con agitación de la N,N-dietil-N-[3-(4-nitrofenoxi)propil]amina (1,2 eq., 2 mmoles) en DMF anhidra (5 ml) se añadió DIEA (3 eq., 6 mmoles), seguido de la lenta adición de la 2-bromo-1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona descrita anteriormente (1,6 mmoles), según el Procedimiento general R2. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a ta hasta que se completó, como se indicó por CCF o HPLC. La mezcla de reacción se diluyó luego con agua fría y el producto se aisló en EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente a vacío proporcionó el producto deseado. La anilina alquilada bruta se usó para la transformación adicional.

A una disolución con agitación de 1-{4-[2-(4-cloro-fenil)-etoxi]-fenil}-2-[4-(3-dietilamino-propoxi)-fenilamino]-etanona descrita anteriormente (1,6 mmoles) en DCM anhidro (5 ml) a 0°C se añadió TEA (3 eq., 4,8 mmoles), seguido de la lenta adición de cloruro de valerilo (2 eq., 3,2 mmoles), según el Procedimiento general R3. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 1 h y se dejó que se calentara a ta hasta que se completara, como se indicó por CCF o HPLC. La mezcla de reacción se diluyó luego con agua fría y el producto se aisló en DCM. El disolvente se eliminó a vacío y la amida bruta se usó para la transformación adicional.

A una disolución con agitación de la amida descrita anteriormente (1,6 mmoles) en ácido acético (4 ml) se añadió acetato de amonio (exceso, ~20 eq.), según el Procedimiento general R4. La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió luego a ta y se neutralizó con disolución saturada de bicarbonato sódico. El procesamiento extractivo usual con EtOAc dio el imidazol producto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (rendimiento: 270 mg).

EM m/z 561 (M+H)<sup>+</sup>:

RMN <sup>1</sup>H: δ 7,85 (s, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,56 (d, 2H), 7,32 (m, 4H), 7,24 (d, 2H), 7,06 (d, 2H), 4,25 (t, 2H), 3,43 (t, 2H), 3,35 (m, 6H), 3,12 (t, 2H), 2,97 (t, 2H), 2,31 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,41 (t, 6H), 1,37 (m, 2H), 0,85 (t, 3H) ppm.

#### Ejemplo 405

{3-[4-(4-{4-[2-(4-Cloro-fenil)-etoxi]-fenil}-2-isobutil-imidazol-1-il)-fenoxi]-propil}-dietil-amina

A una disolución con agitación de 4-fluoronitrobenzoceno (2,0 mmoles) en THF anhidro (5 ml) a 0°C se añadió gota a gota una disolución 1 M de un dietilaminopropóxido de potasio (2,2 mmoles) en THF y bajo una corriente de nitrógeno, según el Procedimiento general L1. La mezcla de reacción se agitó a 0°C hasta que se completó, como se indicó por CCF o HPLC. La mezcla de reacción se trató luego con H<sub>2</sub>O fría (15 ml) y se extrajo con EtOAc (2x15 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente a vacío proporcionó el 4-alcoxinitrobenzoceno deseado. El producto bruto se usó directamente para la transformación adicional sin ninguna purificación o después de purificarse usando cromatografía en columna de gel de sílice.

La N,N-dietil-N-[3-(4-nitrofenoxi)propil]amina (2 mmoles) obtenida anteriormente se disolvió en MeOH (10 ml) y se hidrogenó en presencia de 10% de Pd/C (10 mg) hasta que se completó, como se indicó por CCF o HPLC, según el Procedimiento general H. La mezcla de reacción se filtró luego para eliminar el catalizador. El disolvente se eliminó a vacío proporcionando la 4-alcoxianilina deseada, que se usó directamente para la transformación adicional sin más purificación.

A una disolución con agitación de 4'-hidroxiacetofenona (1,2 mmoles) en DMF (10 ml) a ta se añadió carbonato de potasio sólido (3,0 mmoles). A la mezcla de reacción se añadió mesilato de 4-clorofenetilo (1,0 mmol) y se calentó a 80°C hasta que se completó, según el Procedimiento general Q1, como se indicó por CCF o HPLC. Después de enfriarse a ta, la mezcla de reacción se inactivó eliminando el disolvente a vacío y tratando el residuo con bicarbonato sódico saturado. La fase acuosa se vertió en EtOAc (20 ml) y se lavó con H<sub>2</sub>O (2x10 ml) y salmuera (15 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó a vacío proporcionando la 1-{4-[2-(4-clorofenil)etoxi]fenil}etanona deseada. La acetofenona alquilada bruta se usó para la transformación adicional sin ninguna purificación o después de purificarse usando cromatografía en columna de gel de sílice.

A una disolución con agitación de la 1-{4-[2-(4-clorofenil)etoxi]fenil}etanona (2 mmoles) en MeOH anhidro (5 ml) a 0°C se añadió tribromhidrato de pirrolidona (1,2 eq), según el Procedimiento general R1. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 1 h y se dejó que se calentara a ta hasta que se completara, como se indicó por CCF o HPLC. El disolvente se eliminó luego a vacío y la 2-bromo-1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona bruta se usó para la transformación adicional.

A una disolución con agitación de la N,N-dietil-N-[3-(4-nitrofenoxi)propil]amina (1,2 eq, 2 mmoles) en DMF anhidra (5 ml) se añadió DIEA (3 eq, 6 mmoles), seguido de una lenta adición de la 2-bromo-1-{4-[3-

(dietilamino)propoxi]fenil}etanona descrita anteriormente (1,6 mmoles), según el Procedimiento general R2. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a ta hasta que se completó, como se indicó por CCF o HPLC. La mezcla de reacción se diluyó luego con H<sub>2</sub>O fría y el producto se aisló en EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente a vacío proporcionó el producto deseado. La anilina alquilada bruta se purificó por cromatografía (gel de sílice). Se obtuvo producto puro a partir del 2-4% de MeOH/DCM.

A una disolución con agitación de 1-{4-[2-(4-cloro-fenil)-etoxi]-fenil}-2-[4-(3-dietilamino-propoxi)-fenilamino]-etanona descrita anteriormente (2 mmoles) en DCM anhidro (5 ml) a 0°C se añadió TEA (3 eq, 6 mmoles), seguido de una lenta adición de cloruro de isovalerilo (3 eq, 6 mmoles), según el Procedimiento general R3. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 1 h y se dejó que se calentara a ta hasta que se completara, como se indicó por CCF o HPLC. El disolvente se eliminó a vacío y la amida bruta se usó para la transformación adicional.

A una disolución con agitación de la amida descrita anteriormente (2 mmoles) en ácido acético (2 ml) se añadió acetato de amonio (exceso, ~20 eq), según el Procedimiento general R4. La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió luego y se neutralizó con disolución saturada de bicarbonato sódico. El procesamiento extractivo usual con EtOAc dio el imidazol producto, que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice). Se obtuvo producto puro a partir del 4-6% de MeOH/DCM (rendimiento: 390 mg).

EM m/z 560 (M+H)<sup>+</sup>

RMN <sup>1</sup>H: δ 7,86 (s, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,59 (d, 2H), 7,31 (m, 4H), 7,23 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 4,51 (m, 2H), 3,42 (t, 2H), 3,31 (m, 6H), 3,05 (t, 2H), 2,87 (t, 2H), 2,31 (m, 2H), 1,95 (m, 1H), 1,49 (t, 6H), 0,86 (d, 6H) ppm.

#### 20 Ejemplo 406

[3-(4-{2-Butil-1-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-1H-imidazol-4-il}-fenoxi)-propil]-dietil-amina

Se disolvió 3-dietilaminopropanol (20 mmoles, 1eq) en DCM (25 ml), se añadió TEA (40 mmoles, 2 eq) y la mezcla se enfrió a 0°C. A esta mezcla se añadió lentamente con agitación cloruro de metanosulfonilo (30 mmoles, 1,5 eq) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante una hora y a ta durante otra hora (hasta que la reacción se completó por HPLC). El disolvente se eliminó y se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado. El producto se extrajo con EtOAc (3 x) y se lavó con bicarbonato sódico y agua. El disolvente se eliminó a vacío.

El mesilato de la etapa previa (20 mmoles, 1 eq) se disolvió en DMF anhidra (25 ml) y se añadieron 4-hidroxiacetofenona (20 mmoles, 1 eq) y carbonato de potasio (60 mmoles, 3 eq). La mezcla se calentó a reflujo a 85°C durante 18 h (hasta que la reacción se completó por HPLC), tras lo cual se enfrió a ta. A la mezcla se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado, que luego se transfirió a un embudo de decantación. El producto 1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona se extrajo con EtOAc y se lavó con bicarbonato sódico y agua. El disolvente se eliminó a vacío y el producto se purificó por cromatografía ultrarrápida (aumentando el gradiente hasta el 10% de MeOH en DCM).

A una disolución con agitación de 1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona (5 mmoles) en MeOH anhidro (10 ml) a 0°C se añadió tribromhidrato de pirrolidona (6 mmoles, 1,2 eq), según el Procedimiento general R1. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 1 h y se dejó que se calentara a ta hasta que se completara, como se indicó por CCF o HPLC. El disolvente se eliminó luego a vacío y la 2-bromo-1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona bruta se usó para la transformación adicional.

A una disolución de 4-clorofenoxianilina (1 eq, 5 mmoles) en DMF anhidra (10 ml) se añadió DIEA (3 eq, 15 mmoles), seguido de la adición de la 2-bromo-1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona descrita anteriormente (5 mmoles), según el Procedimiento general R2. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a ta hasta que se completó, como se indicó por CCF o HPLC. La mezcla de reacción se diluyó luego con agua fría y el producto se aisló en EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente a vacío proporcionó el producto deseado. La anilina alquilada bruta se purificó por cromatografía (gel de sílice). Se obtuvo producto puro a partir del 2-4% de MeOH/DCM.

A una disolución con agitación de 2-[4-(4-clorofenoxi)-fenilamino]-1-[4-(3-dietilamino-propoxi)-fenil]-etanona (2 mmoles) en DCM anhidro (8 ml) a 0°C se añadió TEA (3 eq, 6 mmoles), seguido de una lenta adición de cloruro de valerilo (3 eq, 6 mmoles). La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 1 h y se dejó que se calentara a ta hasta que se completara, como se indicó por CCF o HPLC, según el Procedimiento general R3. El disolvente se eliminó a vacío y la amida bruta se usó para la transformación adicional.

A una disolución con agitación de la amida descrita anteriormente (2 mmoles) en ácido acético (8 ml) se añadió acetato de amonio (20 eq), según el Procedimiento general R4. La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió luego a ta y se neutralizó con disolución saturada de bicarbonato sódico. El procesamiento extractivo usual con EtOAc dio el imidazol producto, que se purificó por cromatografía en columna con elución en gel de sílice con 4-6% de MeOH/DCM (rendimiento de 424 mg).

EM m/z 532 (M+H)<sup>+</sup>:

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,68 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,28 (d, 2H), 7,14 (s, 1H), 7,07 (d, 2H), 7,01 (d, 2H), 6,89 (d, 2H), 4,04 (t, 2H), 2,64-2,78 (m, 8H), 1,99 (m, 2H), 1,64 (m, 2H), 1,30 (m, 2H), 1,09 (t, 6H), 0,83 (t, 3H) ppm.

#### Ejemplo 407

5 1-[4-(4-(2-Butil-1-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-1H-imidazol-4-il)-fenoxi)-butil]-piperazina

A una disolución con agitación de 4-benciloxiacetofenona (7,0 mmoles) en DCM anhidro (30,0 ml) y MeOH (5,0 ml) a ta se añadió perbromuro de bromuro de piridinio (1,1 eq.). La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a ta hasta que se completó, como se indicó por CCF. La mezcla se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con H<sub>2</sub>O (2x50 ml), salmuera (30 ml) y se secó con sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó luego a vacío dando un sólido blanco. La alfa-bromoacetofenona se usó para la transformación adicional sin más purificación.

10 A una disolución con agitación de 4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenoxi)-anilina (1,64 mmoles) en DMF anhidra (30 ml) se añadió DIEA (3 eq), seguido de la lenta adición de la alfa-bromoacetofenona descrita anteriormente (2 eq), según el Procedimiento general R2. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a ta hasta que se completó, como se indicó por CCF y HPLC. La mezcla de reacción se diluyó luego con H<sub>2</sub>O fría y el producto se aisló en Et<sub>2</sub>O. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente a vacío proporcionó el producto deseado. La anilina alquilada bruta se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (elución con 5-20% de EtOAc/hexano).

15 A una disolución con agitación de la anilina alquilada descrita anteriormente (1,0 mmol) en THF anhidro (20 ml) a 0°C se añadió TEA (3 eq, 3 mmoles), seguido de la lenta adición de cloruro de valerilo (3 eq, 3,0 mmoles). La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 1 h y se dejó que se calentara a temperatura ambiente hasta que se completara, como se indicó por CCF y HPLC, según el Procedimiento general R3. El disolvente se eliminó a vacío y la amida bruta se usó para la transformación adicional.

20 A una disolución con agitación de la amida descrita anteriormente (1,0 mmol) en ácido acético (2 ml) se añadió acetato de amonio (exceso, ~20 eq.), según el Procedimiento general R4. La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió luego y se neutralizó con disolución saturada de bicarbonato sódico. El procesamiento extractivo usual con EtOAc dio el imidazol producto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución con 5-15% de EtOAc/hexano). EM: m/z 562 (M+H)<sup>+</sup>

25 El bencilimidazol de antes se disolvió en MeOH (20 ml) y se añadió Pd/C (100 mg) y la mezcla heterogénea se agitó durante la noche bajo atmósfera de hidrógeno usando un balón, según el Procedimiento general H. El catalizador se eliminó por filtración. El disolvente se eliminó a vacío y el fenol bruto (EM: m/z 472 (M+H)<sup>+</sup>) se usó directamente.

30 A una disolución con agitación del fenol (0,16 mmoles) obtenida anteriormente en DMF anhidra (5 ml) se añadió en porciones hidruro de sodio sólido (dispersión al 60% en aceite; 1,0 mmol). Después de la adición, a la mezcla de reacción se añadió una disolución de metanosulfonato de 4-bromobutilo (0,2 mmoles) (preparada como se describe antes) en THF anhidro (2 ml). Entonces se dejó que la reacción avanzara a ta. Tras completarse la reacción se añadió piperazina (5,0 eq). La mezcla se agitó durante la noche. A la mezcla de reacción se añadió Et<sub>2</sub>O (30 ml) seguido de H<sub>2</sub>O (10 ml). La fase orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O (2x15 ml) y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se eliminó a vacío. El producto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución con 5-10% de MeOH/DCM) (rendimiento de 54,0 mg)

EM m/z 612 (M+H)<sup>+</sup>:

#### 40 Ejemplo 409

1-[5-(4-(2-Butil-1-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-1H-imidazol-4-il)-fenoxi)-pentil]-piperazina

A una disolución con agitación de 4-benciloxiacetofenona (7,0 mmoles) en DCM anhidro (30,0 ml) y MeOH (5,0 ml) a ta se añadió perbromuro de bromuro de piridinio (1,1 eq.). La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a ta hasta que se completó, como se indicó por CCF. La mezcla se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con H<sub>2</sub>O (2x50 ml), salmuera (30 ml) y se secó con sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó luego a vacío dando un sólido blanco. La alfa-bromoacetofenona se usó para la transformación adicional sin más purificación.

45 A una disolución con agitación de 4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenoxi)-anilina (1,64 mmoles) en DMF anhidra (30 ml) se añadió DIEA (3 eq), seguido de la lenta adición de la alfa-bromoacetofenona descrita anteriormente (2 eq), según el Procedimiento general R2. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a ta hasta que se completó, como se indicó por CCF y HPLC. La mezcla de reacción se diluyó luego con H<sub>2</sub>O fría y el producto se aisló en Et<sub>2</sub>O. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente a vacío proporcionó el producto deseado. La anilina alquilada bruta se purificó por cromatografía (gel de sílice). Se obtuvo producto puro a partir del 5-20% de EtOAc/hexano.

A una disolución con agitación de la anilina alquilada descrita anteriormente (1,0 mmol) en THF anhidro (20 ml) a

0°C se añadió TEA (3 eq, 3 mmoles), seguido de la lenta adición de cloruro de valerilo (3 eq, 3,0 mmoles), según el Procedimiento general R3. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 1 h y se dejó que se calentara a temperatura ambiente hasta que se completara, como se indicó por CCF y HPLC. El disolvente se eliminó a vacío y la amida bruta se usó para la transformación adicional.

5 A una disolución con agitación de la amida descrita anteriormente (1,0 mmol) en ácido acético (2 ml) se añadió acetato de amonio (exceso, ~20 eq.), según el Procedimiento general R4. La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió luego y se neutralizó con disolución saturada de bicarbonato sódico. El procesamiento extractivo usual con EtOAc dio el imidazol producto, que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice). Se obtuvo producto puro a partir del 5-15 % de EtOAc/hexano. EM: m/z 562 (M+H)<sup>+</sup>

10 El producto anterior se disolvió en MeOH (20 ml) y se añadió Pd/C (100 mg) y la mezcla heterogénea se agitó durante la noche bajo atmósfera de hidrógeno usando un balón, según el Procedimiento general H. El Pd/C se eliminó por filtración. El disolvente se eliminó a vacío y el fenol bruto (EM: m/z 472 (M+H)<sup>+</sup>) se usó para la transformación adicional.

15 A una disolución con agitación del imidazol (0,16 mmoles) obtenido anteriormente en DMF anhidra (5 ml) se añadió en porciones hidruro de sodio sólido (dispersión al 60% en aceite; 1,0 mmol). Después de la adición, a la mezcla de reacción se añadió una disolución de metanosulfonato de 5-bromopentilo (0,2 mmoles) en THF anhidro (2 ml). Entonces se dejó que la reacción avanzara a ta. Tras completarse la reacción se añadió piperazina (100 mg). La mezcla se agitó durante la noche. A la mezcla de reacción se añadió Et<sub>2</sub>O (30 ml) seguido de H<sub>2</sub>O (10 ml). La fase orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O (2x15 ml) y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se eliminó a vacío. El producto puro se obtuvo después de cromatografía sobre gel de sílice (elución con 5-10% de MeOH/DCM) (rendimiento de 36,0 mg).

EM m/z 626 (M+H)<sup>+</sup>:

#### Ejemplo 410

{3-[4-(4-[2-(4-Cloro-fenil)-etoxi]-fenil)-imidazol-1-il]-fenoxi]-propil}-dietil-amina

25 A una disolución con agitación de 4-fluoronitrobenzoceno (2,0 mmoles) en THF anhidro (5 ml) a 0°C se añadió gota a gota una disolución 1 M de un dietilaminopropóxido de potasio (2,2 mmoles) en THF y bajo una corriente de nitrógeno, según el Procedimiento general L1. La mezcla de reacción se agitó a 0°C hasta que se completó, como se indicó por CCF o HPLC. La mezcla de reacción se trató luego con H<sub>2</sub>O fría (15 ml) y se extrajo con EtOAc (2x15 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente a vacío proporcionó el 4-alcoxinitrobenzoceno deseado. El producto bruto se usó directamente para la transformación adicional sin ninguna purificación o después de purificarse usando cromatografía en columna de gel de sílice.

30 La N,N-dietil-N-[3-(4-nitrofenoxi)propil]amina (2 mmoles) obtenida anteriormente se disolvió en MeOH (10 ml) y se hidrogenó en presencia de 10% de Pd/C (10 mg) hasta que se completó, como se indicó por CCF o HPLC, según el Procedimiento general H. La mezcla de reacción se filtró luego para eliminar el catalizador. El disolvente se eliminó a vacío proporcionando la N,N-dietil-N-[3-(4-nitrofenoxi)propil]amina deseada, que se usó directamente para la transformación adicional sin más purificación.

35 A una disolución con agitación de 4'-hidroxiacetofenona (1,2 mmoles) en DMF (10 ml) a ta se añadió carbonato de potasio sólido (3,0 mmoles). A la mezcla de reacción se añadió mesilato de 4-clorofenilato (1,0 mmol) y se calentó a 80°C hasta que se completó, según el Procedimiento general Q1, como se indicó por CCF o HPLC. Después de enfriarse a ta, la mezcla de reacción se inactivó eliminando el disolvente a vacío y tratando el residuo con bicarbonato sódico saturado. La fase acuosa se vertió en EtOAc (20 ml) y se lavó con H<sub>2</sub>O (2x10 ml) y salmuera (15 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó a vacío proporcionando la 1-{4-[2-(4-clorofenil)etoxi]fenil}etanona deseada. La acetofenona alquilada bruta se usó para la transformación adicional.

40 A una disolución con agitación de la 1-{4-[2-(4-clorofenil)etoxi]fenil}etanona (2 mmoles) en MeOH anhidro (5 ml) a 0°C se añadió tribromhidrato de pirrolidinona (1,2 eq), según el Procedimiento general R1. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 1 h y se dejó que se calentara a ta hasta que se completara, como se indicó por CCF o HPLC. El disolvente se eliminó luego a vacío y la 2-bromo-1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona bruta se usó para la transformación adicional.

45 A una disolución con agitación de la N,N-dietil-N-[3-(4-nitrofenoxi)propil]amina (1,2 eq, 2 mmoles) en DMF anhidra (5 ml) se añadió DIEA (3 eq, 6 mmoles), seguido de una lenta adición de la 2-bromo-1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona descrita anteriormente (1,6 mmoles), según el Procedimiento general R2. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a ta hasta que se completó, como se indicó por CCF o HPLC. La mezcla de reacción se diluyó luego con H<sub>2</sub>O fría y el producto se aisló en EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente a vacío proporcionó el producto deseado. La anilina alquilada bruta se purificó por cromatografía (gel de sílice). Se obtuvo producto puro a partir del 2-4% de MeOH/DCM.

La 1-{4-[2-(4-cloro-fenil)-etoxi]-fenil}-2-[4-(3-dietilamino-propoxi)-fenilamino]-etanona obtenida como antes (1 mmol) se disolvió en ácido fórmico (2 ml) y se trató con formiato de amonio (20 mmoles). La mezcla resultante se calentó a 90°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió luego a ta y se neutralizó con disolución saturada de bicarbonato sódico. El procesamiento extractivo usual con EtOAc dio el imidazol producto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución con 4-6% de MeOH/DCM) (rendimiento de 161 mg).

EM m/z 504 (M+H)<sup>+</sup>:

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,77 (s, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,10-7,35 (m, 6H), 6,97 (d, 2H), 6,92 (d, 2H), 4,17 (t, 2H), 4,06 (t ancho, 2H), 3,07 (t, 2H), 2,81 (q ancho, 4H) 1,95-2,15 (m ancho, 4H), 1,17 (t, 6H) ppm.

#### Ejemplo 412

10 [3-(4-{1-[4-(4-terc-Butil-fenoxi)-fenil]-1H-imidazol-4-il}-fenoxi)-propil]-dietil-amina

A una disolución con agitación de 4-fluoronitrobenzoceno (2,0 mmoles) en THF anhidro (5 ml) a 0°C se añadió gota a gota una disolución 1 M de 4-terc-butil-fenóxido de potasio (2,2 mmoles) en THF (puede generarse añadiendo el alcohol correspondiente a una disolución 1 M de KOBu<sup>t</sup> en THF) y bajo una corriente de nitrógeno, según el Procedimiento general L1. La mezcla de reacción se agitó a 0°C hasta que se completó, como se indicó por CCF o HPLC. El disolvente se eliminó luego a vacío y la mezcla de reacción se trató con H<sub>2</sub>O fría (15 ml) y se extrajo con EtOAc (2x15 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente a vacío proporcionó el 4-alcoxinitrobenzoceno deseado. El producto bruto se usó directamente para la transformación adicional.

El producto intermedio de nitro (2 mmoles) obtenido anteriormente se disolvió en MeOH (10 ml) y se hidrogenó en presencia de 10% de Pd/C (10 mg) hasta que se completó, como se indicó por CCF o HPLC, según el Procedimiento general H. La mezcla de reacción se filtró luego. El disolvente se eliminó a vacío proporcionando la 4-alcoxianilina deseada, que se usó directamente para la transformación adicional sin más purificación.

A una disolución con agitación de 4'-hidroxiacetofenona (2,2 mmoles) en DMF (10 ml) a ta se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sólido (8,0 mmoles). El mesilato de N,N-dietilaminopropanol (preparado a partir del alcohol correspondiente y cloruro de metanosulfonilo, 2,0 mmoles) se añadió a la mezcla de reacción y se calentó a 80°C hasta que se completó, según el Procedimiento general Q1, como se indicó por CCF o HPLC. Después de enfriarse a ta, la mezcla de reacción se diluyó con H<sub>2</sub>O y el producto se aisló en EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato sódico saturado (2x15 ml), agua (2x15 ml) y salmuera (15 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó a vacío proporcionando el producto deseado. La 1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona bruta se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice (elución con 2-3% de MeOH/DCM).

A una disolución con agitación de la 1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona (1 mmol) descrita anteriormente se añadió 48% de HBr (3 eq, 3 mmoles) en DMSO (4 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80°C hasta que se completó, como se indicó por CCF o HPLC. Después de enfriarse a ta, la mezcla de reacción se neutralizó con disolución 2 N de hidróxido sódico y el producto se aisló en EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H<sub>2</sub>O (2x15 ml) y salmuera (15 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó a vacío proporcionando el producto deseado. El cetoaldehído bruto se usó para la transformación adicional.

A una disolución con agitación del cetoaldehído (1 mmol) en AcOH (5 ml) se añadieron 4-terc-butil-fenoxianilina (1,2 eq., 1,2 mmoles), formaldehído (exceso, ~30 eq.) y acetato de amonio (exceso, ~30 eq.), según el Procedimiento general R4. La mezcla de reacción se calentó a 80°C hasta que se completó, como se indicó por CCF o HPLC. Después de enfriarse a ta, la mezcla de reacción se neutralizó con disolución saturada de bicarbonato sódico y el producto se aisló en EtOAc. El procesamiento extractivo usual dio el producto deseado, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución con 3-4% de MeOH/DCM) (rendimiento de 150 mg).

EM: m/z 498 (M+H)<sup>+</sup>

45 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,64 (s, 1H), 7,39 (d, 2H), 7,12 (s, 1H), 7,06 (d, 2H) 7,02 (d, 2H) 6,97 (m, 2H) 6,79 (d, 2H), 3,98 (t, 2H), 2,66 (m, 6H), 2,02 (m, 2H), 1,31 (s, 9H), 1,08 (t, 6H) ppm.

#### Ejemplo 413

[3-(4-{2-Butil-1-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-1H-imidazol-4-il}-fenoxi)-propil]-dietil-amina

A una disolución con agitación de 4-fluoronitrobenzoceno (2,0 mmoles) en THF anhidro (5 ml) a 0°C se añadió gota a gota una disolución 1 M de un 4-fluoro-3-trifluorometil-fenóxido de potasio (2,2 mmoles) en THF (puede generarse añadiendo el alcohol correspondiente a una disolución 1 M de t-butóxido de potasio en THF) y bajo una corriente de nitrógeno, según el Procedimiento general L1. La mezcla de reacción se agitó a 0°C hasta que se completó, como se indicó por CCF o HPLC. El disolvente se eliminó luego a vacío y la mezcla de reacción se trató con H<sub>2</sub>O fría (15 ml) y se extrajo con EtOAc (2x15 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente a vacío proporcionó el 1-fluoro-4-(4-nitrofenoxi)-2-

(trifluorometil)benceno deseado. El producto bruto podría usarse directamente para la transformación adicional.

5 El 1-fluoro-4-(4-nitrofenoxi)-2-(trifluorometil)benceno (2 mmoles) obtenido anteriormente se disolvió en MeOH (10 ml) y se hidrogenó en presencia de 10% de Pd/C (10 mg) hasta que se completó, como se indicó por CCF o HPLC, según el Procedimiento general H. La mezcla de reacción se filtró luego. El disolvente se eliminó a vacío proporcionando la 4-alcoxianilina deseada, que se usó directamente para la transformación adicional sin más purificación.

10 A una disolución con agitación de 4'-hidroxiacetofenona (2,2 mmoles) en DMF (10 ml) a ta se añadió carbonato de potasio sólido (8,0 mmoles). El mesilato de N,N-dietilaminopropanol (preparado a partir del alcohol correspondiente y cloruro de metanosulfonilo) (2,0 mmoles) se añadió a la mezcla de reacción y se calentó a 80°C hasta que se completó, según el Procedimiento general Q1, como se indicó por CCF o HPLC. Después de enfriarse a ta, la mezcla de reacción se diluyó con agua y el producto se aisló en EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato sódico saturado (2x15 ml), agua (2x15 ml) y salmuera (15 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó a vacío proporcionando el producto deseado. La 1-{4-[3-(diethylamino)propoxy]fenil}etanona bruta se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice. El producto puro se obtuvo después de elución con 2-3% de MeOH/DCM (rendimiento del 50-60%).

20 A una disolución con agitación de la 1-{4-[3-(diethylamino)propoxy]fenil}etanona descrita anteriormente (1 mmol) en MeOH anhidro (5 ml) a 0°C se añadió tribromhidrato de pirrolidona (1,2 eq, 1,2 mmoles), según el Procedimiento general R1. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 1 h y se dejó que se calentara a ta hasta que se completara, como se indicó por CCF o HPLC. El disolvente se eliminó luego a vacío y el residuo se trató con bicarbonato sódico saturado y el producto se aisló en EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2x15 ml) y salmuera (15 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó a vacío proporcionando el producto deseado. La 2-bromo-1-{4-[3-(diethylamino)propoxy]fenil}etanona bruta se usó para la transformación adicional.

25 A una disolución con agitación de la 4-fluoro-3-trifluorometil-fenoxianilina (1,2 eq., 1,2 mmoles) en DMF anhidra (5 ml) se añadió DIEA (3 eq., 3 mmoles), seguido de la lenta adición de la 2-bromo-1-{4-[3-(diethylamino)propoxy]fenil}etanona descrita anteriormente (1,0 mmol), según el Procedimiento general R2. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a ta hasta que se completó, como se indicó por CCF o HPLC. La mezcla de reacción se diluyó luego con agua fría y el producto se aisló en EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente a vacío proporcionó el producto deseado. La anilina alquilada bruta se usó para la transformación adicional.

35 A una disolución con agitación de la anilina alquilada descrita anteriormente (1,0 mmol) en DCM anhidro (5 ml) a 0°C se añadió TEA (3 eq., 3 mmoles), seguido de la lenta adición de cloruro de valerilo (2 eq., 2,0 mmoles), según el Procedimiento general R3. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 1 h y se dejó que se calentara a ta hasta que se completara, como se indicó por CCF o HPLC. La mezcla de reacción se diluyó luego con agua y el producto se aisló en DCM. El disolvente se eliminó a vacío y la amida bruta se usó para la transformación adicional.

40 A una disolución con agitación de la amida descrita anteriormente (1 mmol) en ácido acético (2 ml) se añadió acetato de amonio (exceso, ~20 eq.), según el Procedimiento general R4. La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió luego a ta y se neutralizó con disolución saturada de bicarbonato sódico. El procesamiento extractivo usual con EtOAc dio el imidazol producto, que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice). El producto puro se obtuvo después de elución con 4-6% de MeOH/DCM (rendimiento de 175 mg).

EM m/z 584 (M+H)<sup>+</sup>

#### Ejemplo 415

[3-(4-{2-Butil-1-[4-(3,4-dicloro-fenoxi)-fenil]-1H-imidazol-4-il}-fenoxi)-propil]-dietil-amina

45 Se disolvió 3-dietilaminopropanol (20 mmoles, 1 eq) en DCM (25 ml), se añadió TEA (40 mmoles, 2 eq) y la mezcla se enfrió a 0°C. A esta mezcla se añadió lentamente con agitación cloruro de metanosulfonilo (30 mmoles, 1,5 eq) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante una hora y a ta durante otra hora (hasta que la reacción se completó por HPLC). El disolvente se eliminó y se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado. El producto se extrajo con EtOAc (3 x) y se lavó con bicarbonato sódico y agua. El disolvente se eliminó a vacío.

50 El producto de la etapa previa (20 mmoles, 1 eq) se disolvió en DMF anhidra (25 ml) a la que se añadieron 4-hidroxiacetofenona (20 mmoles, 1 eq) y carbonato de potasio (60 mmoles, 3 eq). La mezcla se calentó a reflujo a 85°C durante 18 h (hasta que la reacción se completó por HPLC), tras lo cual se enfrió a ta. A la mezcla se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado, que luego se transfirió a un embudo de decantación. El producto se extrajo con EtOAc y se lavó con bicarbonato sódico y agua. El disolvente se eliminó a vacío y la 1-{4-[3-(diethylamino)propoxy]fenil}etanona se purificó por cromatografía ultrarrápida (aumentando el gradiente hasta el 10% de MeOH en DCM).

Se disolvió 3,4-diclorofenol (10 mmoles) en 15 ml de DMF anhidra y se añadió carbonato de potasio (30 mmoles) con agitación a ta. A esta mezcla se añadió 4-fluoronitrobenzoceno (10 mmoles), que se calentó luego a reflujo a 80°C durante 18 h. La reacción se inactivó con 30 ml de agua y 30 ml de bicarbonato sódico, se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml) y se lavó con bicarbonato sódico y agua. La fase de EtOAc se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, tras lo cual el disolvente se eliminó a vacío.

El producto intermedio de nitro (10 mmoles) obtenido anteriormente se disolvió en EtOH (30 ml) y se hidrogenó en presencia de 10% de Pd/C (10 mg) hasta que se completó, como se indicó por CCF o HPLC, según el Procedimiento general H. La mezcla de reacción se filtró luego para eliminar el catalizador. El disolvente se eliminó a vacío proporcionando la 4-(3,4-diclorofenoxi)anilina deseada, que se usó directamente para la transformación adicional sin más purificación.

A una disolución con agitación de 1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona (2 mmoles) en MeOH anhidro (6 ml) a 0°C se añadió tribromhidrato de pirrolidona (2,4 mmoles, 1,2 eq), según el Procedimiento general R1. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 1 h y se dejó que se calentara a ta hasta que se completara, como se indicó por CCF o HPLC. El disolvente se eliminó luego a vacío y la 2-bromo-1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona bruta se usó para la transformación adicional.

A una disolución de 4-(3,4-diclorofenoxi)anilina (1 eq, 2 mmoles) en DMF anhidra (6 ml) se añadió DIEA (3 eq, 6 mmoles), seguido de la adición de la 2-bromo-1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona descrita anteriormente (2 mmoles), según el Procedimiento general R2. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a ta hasta que se completó, como se indicó por CCF o HPLC. La mezcla de reacción se diluyó luego con agua fría y el producto se aisló en EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente a vacío proporcionó el producto deseado. La anilina alquilada bruta se purificó por cromatografía (gel de sílice). Se obtuvo producto puro a partir del 2-4% de MeOH/DCM.

A una disolución con agitación de la anilina alquilada descrita anteriormente (1 mmol) en DCM anhidro (4 ml) a 0°C se añadió TEA (3 eq, 3 mmoles), seguido de una lenta adición de cloruro de valerilo (3 eq, 3 mmoles), según el Procedimiento general R3. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 1 h y se dejó que se calentara a ta hasta que se completara, como se indicó por CCF o HPLC. El disolvente se eliminó a vacío y la amida bruta se usó para la transformación adicional.

A una disolución con agitación de la amida descrita anteriormente (1 mmol) en ácido acético (4 ml) se añadió acetato de amonio (exceso, ~20 eq) según el Procedimiento general R4. La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió luego a ta y se neutralizó con disolución saturada de bicarbonato sódico. El procesamiento extractivo usual con EtOAc dio el imidazol producto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución con 4-6% de MeOH/DCM) (rendimiento de 170 mg).

EM m/z 567 (M+H)<sup>+</sup>:

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,7 (d, 2H), 7,3 (m, 3H), 6,9-7,1 (m, 7H), 4,0 (t, 2H), 2,7 (m, 8H), 2,0 (m, 2H), 1,6 (m, 2H), 1,3 (m, 2H), 1,1 (t, 6H), 0,8 (t, 3H) ppm.

#### Ejemplo 416

[3-(4-{2-Ciclobutil-1-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-1H-imidazol-4-il}-fenoxi)-propil]-dietil-amina

A una disolución con agitación de 4-fluoronitrobenzoceno (20 mmoles), 4-fluoro-3-trifluorometilfenol (22 mmoles) en DMF (50 ml) a ta se añadió carbonato de potasio sólido (60 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 5 h (monitorizada por CCF), según el Procedimiento general L1. Después de enfriarse a ta, la mezcla de reacción se vertió en H<sub>2</sub>O fría (60 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3x100 ml). Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con H<sub>2</sub>O (2x40 ml) y salmuera (50 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a vacío proporcionando el 1-fluoro-4-(4-nitrofenoxi)-2-(trifluorometil)benzoceno deseado. El producto bruto se usó directamente para la transformación adicional sin más purificación.

El producto intermedio de nitro (2 mmoles) obtenido anteriormente se disolvió en MeOH (10 ml) y se hidrogenó en presencia de 10% de Pd/C (50 mg) hasta que se completó, como se indicó por CCF o EM-CL, según el Procedimiento general H. La mezcla de reacción se filtró luego para eliminar el catalizador. El disolvente se eliminó a vacío proporcionando 4-(4'-fluoro-3'-trifluorometil-fenoxi)anilina, que se usó directamente para la transformación adicional sin purificación (rendimiento global: 95%).

A una disolución con agitación de 3-dietilaminopropanol frío en hielo (63 mmoles) y TEA (80 mmoles) disuelta en DCM anhidro (50 ml) se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (60 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 0°C, seguido de 1 h adicional a ta. Después de la eliminación de los disolventes a vacío, el mesilato bruto se disolvió en DMF (100 ml). Se añadieron 4-hidroxiacetofenona (40 mmoles) y carbonato de cesio (100 mmoles) y la mezcla se calentó con agitación a 90°C durante 18 h (monitorizada por EM-CL). Después de enfriarse a ta, la reacción se inactivó con H<sub>2</sub>O fría (100 ml) y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (4x100 ml). Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con salmuera (3x60 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El

disolvente se eliminó a vacío y la 1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona bruta se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 10% de MeOH en EtOAc + 0,2% de TEA (rendimiento: 75%). A una disolución con agitación de 1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona (4 mmoles) en MeOH (10 ml) a ta se añadió tribromhidrato de pirrolidona (4,8 mmoles), según el Procedimiento general R1. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h (monitorizada por EM-CL). El disolvente se eliminó luego a vacío y la 2-bromo-1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona bruta se usó directamente para la transformación adicional.

A una disolución con agitación de 4-(4'-fluoro-3'-trifluorometil-fenoxi)anilina (4,8 mmoles) disuelta en DMF anhidra (10 ml) se añadió DIEA (12 mmoles), seguido de una lenta adición de la 2-bromo-1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona obtenida anteriormente (~4 mmoles), según el Procedimiento general R2. La mezcla de reacción se agitó a ta y bajo nitrógeno hasta que se completó (~5 h), como se indicó por EM-CL. La reacción se inactivó con bicarbonato sódico saturado (50 ml) y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3x100 ml). Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con salmuera (3x40 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a vacío y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 10% de MeOH en EtOAc + 0,2% de TEA (rendimiento: 64%).

A una disolución con agitación de la amida alquilada descrita anteriormente (0,2 mmoles) en DCM anhidro (5 ml) a 0°C se añadió TEA (1,2 mmoles, 6 eq), seguido de una lenta adición de cloruro de ciclobutanocarbonilo (0,6 mmoles, 3 eq), según el Procedimiento general R3. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 1 h y se dejó que se calentara a ta hasta que se completara, como se indicó por EM-CL. El disolvente se eliminó a vacío y la amida bruta se usó directamente para la transformación adicional.

A una disolución con agitación de la amida descrita anteriormente (~0,2 mmoles) en ácido acético (2 ml) se añadió acetato de amonio (exceso, ~30 eq), según el Procedimiento general R4. La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 2-5 h (como se monitoriza por EM-CL). La mezcla de reacción se enfrió luego a ta y se neutralizó con bicarbonato sódico saturado. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3x50 ml). Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con salmuera (3x20 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a vacío y el producto puro se obtuvo por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 10% de MeOH en EtOAc + 0,2% de TEA (rendimiento de 64 mg).

EM m/z 582 (M+H)<sup>+</sup>:

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,05 (t, 6H), 1,90-2,20 (m, 6H), 2,56 (m, 2H), 2,58 (q, 4H), 2,66 (t, 2H), 3,44 (m, 1H), 4,02 (t, 2H), 6,91 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 7,14 (s, 1H), 7,22-7,26 (m, 3H), 7,31 (d, 2H), 7,72 (d, 2H) ppm.

### 30 Ejemplo 417

[3-(4-{2-Ciclopentil-1-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-1H-imidazol-4-il}-fenoxi)-propil]-dietil-amina

A una disolución con agitación de 4-fluoronitrobenzoceno (20 mmoles), 4-fluoro-3-trifluorometilfenol (22 mmoles) en DMF (50 ml) a ta se añadió carbonato de potasio sólido (60 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 5 h (monitorizada por CCF), según el Procedimiento general L1. Después de enfriarse a ta, la mezcla de reacción se vertió en H<sub>2</sub>O fría (60 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3x100 ml). Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con H<sub>2</sub>O (2x40 ml) y salmuera (50 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a vacío proporcionando el 1-fluoro-4-(4-nitrofenoxi)-2-(trifluorometil)benzoceno deseado. El producto bruto se usó directamente para la transformación adicional sin más purificación.

El producto intermedio de nitro (2 mmoles) obtenido anteriormente se disolvió en MeOH (10 ml) y se hidrogenó en presencia de 10% de Pd/C (50 mg) hasta que se completó, como se indicó por CCF o EM-CL, según el Procedimiento general H. La mezcla de reacción se filtró luego para eliminar el catalizador. El disolvente se eliminó a vacío proporcionando 4-(4'-fluoro-3'-trifluorometil-fenoxi)anilina, que se usó directamente para la transformación adicional sin purificación (rendimiento global: 95%).

A una disolución con agitación de 3-dietilaminopropanol frío en hielo (63 mmoles) y TEA (80 mmoles) disuelta en DCM anhidro (50 ml) se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (60 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 0°C y seguido de 1 h adicional a ta. Después de la eliminación de los disolventes a vacío, el mesilato bruto se disolvió en DMF (100 ml). Se añadieron 4-hidroxiacetofenona (40 mmoles) y carbonato de cesio (100 mmoles) y la mezcla se calentó con agitación a 90°C durante 18 h (monitorizada por EM-CL). Después de enfriarse a ta, la reacción se inactivó con H<sub>2</sub>O fría (100 ml) y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (4x100 ml). Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con salmuera (3x60 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a vacío y la 1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona bruta se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 10% de MeOH en EtOAc + 0,2% de TEA (rendimiento: 75%).

A una disolución con agitación de 1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona (4 mmoles) en MeOH (10 ml) a ta se añadió tribromhidrato de pirrolidona (4,8 mmoles), según el Procedimiento general R1. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h (monitorizada por EM-CL). El disolvente se eliminó luego a vacío y la 2-bromo-1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona bruta se usó directamente para la transformación adicional.

A una disolución con agitación de 4-(4'-fluoro-3'-trifluorometil-fenoxi)anilina (4,8 mmoles) disuelta en DMF anhidra (10 ml) se añadió DIEA (12 mmoles), seguido de una lenta adición de la 2-bromo-1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona obtenida anteriormente (~4 mmoles), según el Procedimiento general R2. La mezcla de reacción se agitó a ta y bajo nitrógeno hasta que se completó (~5 h), como se indicó por EM-CL. La reacción se inactivó con bicarbonato sódico saturado (50 ml) y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3x100 ml). Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con salmuera (3x40 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a vacío y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 10% de MeOH en EtOAc + 0,2% de TEA (rendimiento: 64%).

A una disolución con agitación de la anilina alquilada descrita anteriormente (0,2 mmoles) en DCM anhidro (5 ml) a 0°C se añadió TEA (1,2 mmoles, 6 eq), seguido de una lenta adición de cloruro de ciclopentanocarbonilo (0,6 mmoles, 3 eq), según el Procedimiento general R3. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 1 h y se dejó que se calentara a ta hasta que se completara, como se indicó por EM-CL. El disolvente se eliminó a vacío y la amida bruta se usó directamente para la transformación adicional.

A una disolución con agitación de la amida descrita anteriormente (~0,2 mmoles) en ácido acético (2 ml) se añadió acetato de amonio (exceso, ~30 eq), según el Procedimiento general R4. La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 2-5 h (como se monitoriza por EM-CL). La mezcla de reacción se enfrió luego y se neutralizó con bicarbonato sódico saturado. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3x50 ml). Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con salmuera (3x20 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a vacío y el producto puro se obtuvo por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 10% de MeOH en EtOAc + 0,2% de TEA (rendimiento global: 60-70%) (rendimiento de 77 mg).

EM m/z 596 (M+H)<sup>+</sup>:

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,03-2,00 (m, 11H), 1,07 (t, 6H), 2,59 (q, 4H), 2,65 (t, 2H), 4,03 (t, 2H), 6,91 (d, 2H), 7,08 (d, 2H), 7,14 (s, 1H), 7,24-7,27 (m, 3H), 7,33 (d, 2H), 7,71 (d, 2H) ppm.

#### Ejemplo 418

[3-(4-{2-Ciclohexil-1-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-1H-imidazol-4-il}-fenoxi)-propil]-dietil-amina

A una disolución con agitación de 4-fluoronitrobenzoceno (20 mmoles), 4-fluoro-3-trifluorometilfenol (22 mmoles) en DMF (50 ml) a ta se añadió carbonato de potasio sólido (60 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 5 h (monitorizada por CCF), según el Procedimiento general L1. Después de enfriarse a ta, la mezcla de reacción se vertió en H<sub>2</sub>O fría (60 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3x100 ml). Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con H<sub>2</sub>O (2x40 ml) y salmuera (50 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a vacío proporcionando el 1-fluoro-4-(4-nitrofenoxi)-2-(trifluorometil)benzoceno deseado. El producto bruto se usó directamente para la transformación adicional sin más purificación.

El producto intermedio de nitro (2 mmoles) obtenido anteriormente se disolvió en MeOH (10 ml) y se hidrogenó en presencia de 10% de Pd/C (50 mg) hasta que se completó, como se indicó por CCF o EM-CL, según el Procedimiento general H. La mezcla de reacción se filtró luego para eliminar el catalizador. El disolvente se eliminó a vacío proporcionando 4-(4'-fluoro-3'-trifluorometil-fenoxi)anilina, que se usó directamente para la transformación adicional sin purificación.

A una disolución con agitación de 3-dietilaminopropanol frío en hielo (63 mmoles) y TEA (80 mmoles) disuelta en DCM anhidro (50 ml) se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (60 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 0°C y seguido de 1 h adicional a ta. Después de la eliminación de los disolventes a vacío, el mesilato bruto se disolvió en DMF (100 ml). Se añadieron 4-hidroxiacetofenona (40 mmoles) y carbonato de cesio (100 mmoles) y la mezcla se calentó con agitación a 90°C durante 18 h (monitorizada por EM-CL). Después de enfriarse a ta, la reacción se inactivó con H<sub>2</sub>O fría (100 ml) y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (4x100 ml). Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con salmuera (3x60 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a vacío y la 1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona bruta se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 10% de MeOH en EtOAc + 0,2% de TEA.

A una disolución con agitación de 1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona (4 mmoles) en MeOH (10 ml) a ta se añadió tribromhidrato de pirrolidona (4,8 mmoles), según el Procedimiento general R1. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h (monitorizada por EM-CL). El disolvente se eliminó luego a vacío y la 2-bromo-1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona bruta se usó directamente para la transformación adicional.

A una disolución con agitación de 4-(4'-fluoro-3'-trifluorometil-fenoxi)anilina (4,8 mmoles) disuelta en DMF anhidra (10 ml) se añadió DIEA (12 mmoles), seguido de una lenta adición de la 2-bromo-1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona obtenida anteriormente (~4 mmoles), según el Procedimiento general R2. La mezcla de reacción se agitó a ta y bajo nitrógeno hasta que se completó (~5 h), como se indicó por EM-CL. La reacción se inactivó con bicarbonato sódico saturado (50 ml) y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3x100 ml). Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con salmuera (3x40 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a vacío y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice

eluyendo con 10% de MeOH en EtOAc + 0,2% de TEA.

5 A una disolución con agitación de la anilina alquilada descrita anteriormente (0,2 mmoles) en DCM anhidro (5 ml) a 0°C se añadió TEA (1,2 mmoles, 6 eq), seguido de una lenta adición de cloruro de ciclohexanocarbonilo (0,6 mmoles, 3 eq), según el Procedimiento general R3. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 1 h y se dejó que se calentara a ta hasta que se completara, como se indicó por EM-CL. El disolvente se eliminó a vacío y la amida bruta se usó directamente para la transformación adicional.

10 A una disolución con agitación de la amida descrita anteriormente (~0,2 mmoles) en ácido acético (2 ml) se añadió acetato de amonio (exceso, ~30 eq), según el Procedimiento general R4. La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 2-5 h (como se monitoriza por EM-CL). La mezcla de reacción se enfrió luego y se neutralizó con bicarbonato sódico saturado. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3x50 ml). Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con salmuera (3x20 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a vacío y el producto puro se obtuvo por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 10% de MeOH en EtOAc + 0,2% de TEA (rendimiento de 74 mg).

EM m/z 610 (M+H)<sup>+</sup>:

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,02-2,00 (m, 13H), 1,06 (t, 6H), 2,60 (q, 4H), 2,67 (t, 2H), 4,02 (t, 2H), 6,90 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 7,09 (s, 1H), 7,22-7,26 (m, 3H), 7,30 (d, 2H), 7,69 (d, 2H) ppm.

#### Ejemplo 419

Dietil-[3-(4-{1-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-2-isobutil-1H-imidazol-4-il}-fenoxi)-propil]-amina

20 A una disolución con agitación de 4-fluoronitrobenzoceno (20 mmoles), 4-fluoro-3-trifluorometilfenol (22 mmoles) en DMF (50 ml) a ta se añadió carbonato de potasio sólido (60 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 5 h (monitorizada por CCF), según el Procedimiento general L1. Después de enfriarse a ta, la mezcla de reacción se vertió en H<sub>2</sub>O fría (60 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3x100 ml). Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con H<sub>2</sub>O (2x40 ml) y salmuera (50 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a vacío proporcionando el 1-fluoro-4-(4-nitrofenoxi)-2-(trifluorometil)benzoceno deseado. El producto bruto se usó directamente para la transformación adicional sin más purificación.

25 El producto intermedio de nitro (2 mmoles) obtenido anteriormente se disolvió en MeOH (10 ml) y se hidrogenó en presencia de 10% de Pd/C (50 mg) hasta que se completó, como se indicó por CCF o EM-CL, según el Procedimiento general H. La mezcla de reacción se filtró luego para eliminar el catalizador. El disolvente se eliminó a vacío proporcionando 4-(4'-fluoro-3'-trifluorometil-fenoxi)anilina, que se usó directamente para la transformación adicional sin purificación (rendimiento global: 95%).

35 A una disolución con agitación de 3-dietilaminopropanol frío en hielo (63 mmoles) y TEA (80 mmoles) disuelta en DCM anhidro (50 ml) se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (60 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 0°C y seguido de 1 h adicional a ta. Después de la eliminación de los disolventes a vacío, el mesilato bruto se disolvió en DMF (100 ml). Se añadieron 4-hidroxiacetofenona (40 mmoles) y carbonato de cesio (100 mmoles) y la mezcla se calentó con agitación a 90°C durante 18 h (monitorizada por EM-CL). Después de enfriarse a ta, la reacción se inactivó con H<sub>2</sub>O fría (100 ml) y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (4x100 ml). Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con salmuera (3x60 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a vacío y la 1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona bruta se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 10% de MeOH en EtOAc + 0,2% de TEA.

40 A una disolución con agitación de 1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona (4 mmoles) en MeOH (10 ml) a ta se añadió tribromhidrato de pirrolidona (4,8 mmoles), según el Procedimiento general R1. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h (monitorizada por EM-CL). El disolvente se eliminó luego a vacío y la 2-bromo-1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona bruta se usó directamente para la transformación adicional.

45 A una disolución con agitación de 4-(4'-fluoro-3'-trifluorometil-fenoxi)anilina (4,8 mmoles) disuelta en DMF anhidra (10 ml) se añadió DIEA (12 mmoles), seguido de una lenta adición de la 2-bromo-1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona obtenida anteriormente (~4 mmoles), según el Procedimiento general R2. La mezcla de reacción se agitó a ta y bajo nitrógeno hasta que se completó (~5 h), como se indicó por EM-CL. La reacción se inactivó con bicarbonato sódico saturado (50 ml) y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3x100 ml). Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con salmuera (3x40 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a vacío y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 10% de MeOH en EtOAc + 0,2% de TEA.

55 A una disolución con agitación de la anilina alquilada descrita anteriormente (0,2 mmoles) en DCM anhidro (5 ml) a 0°C se añadió TEA (1,2 mmoles, 6 eq), seguido de una lenta adición de cloruro de isovalerilo (0,6 mmoles, 3 eq), según el Procedimiento general R3. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 1 h y se dejó que se calentara a ta hasta que se completara, como se indicó por EM-CL. El disolvente se eliminó a vacío y la amida bruta se usó directamente para la transformación adicional.

A una disolución con agitación de la amida descrita anteriormente (~0,2 mmoles) en ácido acético (2 ml) se añadió acetato de amonio (exceso, ~30 eq), según el Procedimiento general R4. La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 2-5 h (como se monitoriza por EM-CL). La mezcla de reacción se enfrió luego y se neutralizó con bicarbonato sódico saturado. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3x50 ml). Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con salmuera (3x20 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a vacío y el producto puro se obtuvo por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 10% de MeOH en EtOAc + 0,2% de TEA (rendimiento de 70 mg).

EM m/z 584 (M+H)<sup>+</sup>:

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,86 (d, 6H), 1,07 (t, 6H), 1,97 (m, 2H), 2,04 (m, 1H), 2,55 (d, 2H), 2,61 (q, 4H), 2,69 (t, 2H), 4,03 (t, 2H), 6,90 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 7,14 (s, 1H), 7,22-7,25 (m, 3H), 7,30 (d, 2H), 7,70 (d, 2H) ppm.

#### Ejemplo 420

[3-(4-{2-But-3-enil-1-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-1H-imidazol-4-il}-fenoxi)-propil]-dietil-amina

A una disolución con agitación de 4-fluoronitrobenzoceno (20 mmoles), 4-fluoro-3-trifluorometilfenol (22 mmoles) en DMF (50 ml) a ta se añadió carbonato de potasio sólido (60 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 5 h (monitorizada por CCF), según el Procedimiento general L1. Después de enfriarse a ta, la mezcla de reacción se vertió en H<sub>2</sub>O fría (60 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3x100 ml). Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con H<sub>2</sub>O (2x40 ml) y salmuera (50 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a vacío proporcionando el 1-fluoro-4-(4-nitrofenoxi)-2-(trifluorometil)benzoceno deseado. El producto bruto se usó directamente para la transformación adicional sin más purificación.

El producto intermedio de nitro (2 mmoles) obtenido anteriormente se disolvió en MeOH (10 ml) y se hidrogenó en presencia de 10% de Pd/C (50 mg) hasta que se completó, como se indicó por CCF o EM-CL, según el Procedimiento general H. La mezcla de reacción se filtró luego para eliminar el catalizador. El disolvente se eliminó a vacío proporcionando 4-(4'-fluoro-3'-trifluorometil-fenoxi)anilina, que se usó directamente para la transformación adicional sin purificación (rendimiento global: 95%).

A una disolución con agitación de 3-dietilaminopropanol frío en hielo (63 mmoles) y TEA (80 mmoles) disuelta en DCM anhidro (50 ml) se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (60 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 0°C y seguido de 1 h adicional a ta. Después de la eliminación de los disolventes a vacío, el mesilato bruto se disolvió en DMF (100 ml). Se añadieron 4-hidroxiacetofenona (40 mmoles) y carbonato de cesio (100 mmoles) y la mezcla se calentó con agitación a 90°C durante 18 h (monitorizada por EM-CL). Después de enfriarse a ta, la reacción se inactivó con H<sub>2</sub>O fría (100 ml) y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (4x100 ml). Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con salmuera (3x60 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a vacío y la 1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona bruta se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 10% de MeOH en EtOAc + 0,2% de TEA (rendimiento: 75%).

A una disolución con agitación de 1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona (4 mmoles) en MeOH (10 ml) a ta se añadió tribromhidrato de pirrolidona (4,8 mmoles), según el Procedimiento general R1. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h (monitorizada por EM-CL). El disolvente se eliminó luego a vacío y la 2-bromo-1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona bruta se usó directamente para la transformación adicional.

A una disolución con agitación de 4-(4'-fluoro-3'-trifluorometil-fenoxi)anilina (4,8 mmoles) disuelta en DMF anhidra (10 ml) se añadió DIEA (12 mmoles), seguido de una lenta adición de la 2-bromo-1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona obtenida anteriormente (~4 mmoles), según el Procedimiento general R2. La mezcla de reacción se agitó a ta y bajo nitrógeno hasta que se completó (~5 h), como se indicó por EM-CL. La reacción se inactivó con bicarbonato sódico saturado (50 ml) y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3x100 ml). Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con salmuera (3x40 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a vacío y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 10% de MeOH en EtOAc + 0,2% de TEA (rendimiento: 64%).

A una disolución con agitación de la anilina alquilada descrita anteriormente (0,2 mmoles) en DCM anhidro (5 ml) a 0°C se añadió TEA (1,2 mmoles, 6 eq), seguido de una lenta adición de cloruro de pent-4-enol (0,6 mmoles, 3 eq), según el Procedimiento general R3. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 1 h y se dejó que se calentara a ta hasta que se completara, como se indicó por EM-CL. El disolvente se eliminó a vacío y la amida bruta se usó directamente para la transformación adicional.

A una disolución con agitación de la amida descrita anteriormente (~0,2 mmoles) en ácido acético (2 ml) se añadió acetato de amonio (exceso, ~30 eq), según el Procedimiento general R4. La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 2-5 h (como se monitoriza por EM-CL). La mezcla de reacción se enfrió luego y se neutralizó con bicarbonato sódico saturado. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3x50 ml). Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con salmuera (3x20 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a vacío y el producto puro se obtuvo por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 10% de MeOH en EtOAc + 0,2% de TEA (rendimiento de 58 mg).

EM m/z 582+H)<sup>+</sup>:

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,12 (t, 6H), 2,03 (m, 2H), 2,45 (t, 2H), 2,63 (t, 2H), 2,73 (q, 4H), 2,77 (t, 2H), 4,04 (t, 2H), 4,94 (dd, 1H), 5,00 (dd, 1H), 5,79 (m, 1H), 6,90 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,24-7,25 (m, 3H), 7,32 (d, 2H), 7,70 (d, 2H) ppm.

## 5 Ejemplo 421

[3-(4-{2-terc-Butil-1-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-1H-imidazol-4-il}-fenoxi)-propil]-dietil-amina

A una disolución con agitación de 4-fluoronitrobenzoceno (20 mmoles), 4-fluoro-3-trifluorometilfenol (22 mmoles) en DMF (50 ml) a ta se añadió carbonato de potasio sólido (60 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 5 h (monitorizada por CCF), según el Procedimiento general L1. Después de enfriarse a ta, la mezcla de reacción se vertió en H<sub>2</sub>O fría (60 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3x100 ml). Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con H<sub>2</sub>O (2x40 ml) y salmuera (50 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a vacío proporcionando el 1-fluoro-4-(4-nitrofenoxi)-2-(trifluorometil)benzoceno deseado. El producto bruto se usó directamente para la transformación adicional sin más purificación.

El producto intermedio de nitro (2 mmoles) obtenido anteriormente se disolvió en MeOH (10 ml) y se hidrogenó en presencia de 10% de Pd/C (50 mg) hasta que se completó, como se indicó por CCF o EM-CL, según el Procedimiento general H. La mezcla de reacción se filtró luego para eliminar el catalizador. El disolvente se eliminó a vacío proporcionando 4-(4'-fluoro-3'-trifluorometil-fenoxi)anilina, que se usó directamente para la transformación adicional sin purificación (rendimiento global: 95%).

A una disolución con agitación de 3-dietilaminopropanol frío en hielo (63 mmoles) y TEA (80 mmoles) disuelta en DCM anhidro (50 ml) se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (60 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 0°C y seguido de 1 h adicional a ta. Después de la eliminación de los disolventes a vacío, el mesilato bruto se disolvió en DMF (100 ml). Se añadieron 4-hidroxiacetofenona (40 mmoles) y carbonato de cesio (100 mmoles) y la mezcla se calentó con agitación a 90°C durante 18 h (monitorizada por EM-CL). Después de enfriarse a ta, la reacción se inactivó con H<sub>2</sub>O fría (100 ml) y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (4x100 ml). Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con salmuera (3x60 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a vacío y la 1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona bruta se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 10% de MeOH en EtOAc + 0,2% de TEA.

A una disolución con agitación de 1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona (4 mmoles) en MeOH (10 ml) a ta se añadió tribromhidrato de pirrolidona (4,8 mmoles), según el Procedimiento general R1. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h (monitorizada por EM-CL). El disolvente se eliminó luego a vacío y la 2-bromo-1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona bruta se usó directamente para la transformación adicional.

A una disolución con agitación de 4-(4'-fluoro-3'-trifluorometil-fenoxi)anilina (4,8 mmoles) disuelta en DMF anhidra (10 ml) se añadió DIEA (12 mmoles), seguido de una lenta adición de la 2-bromo-1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona obtenida anteriormente (~4 mmoles), según el Procedimiento general R2. La mezcla de reacción se agitó a ta y bajo nitrógeno hasta que se completó (~5 h), como se indicó por EM-CL. La reacción se inactivó con bicarbonato sódico saturado (50 ml) y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3x100 ml). Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con salmuera (3x40 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a vacío y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 10% de MeOH en EtOAc + 0,2% de TEA. A una disolución con agitación de la anilina alquilada descrita anteriormente (0,2 mmoles) en DCM anhidro (5 ml) a 0°C se añadió TEA (1,2 mmoles, 6 eq), seguido de una lenta adición de cloruro de pivaloilo (0,6 mmoles, 3 eq), según el Procedimiento general R3. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 1 h y se dejó que se calentara a ta hasta que se completara, como se indicó por EM-CL. El disolvente se eliminó a vacío y la amida bruta se usó directamente para la transformación adicional.

A una disolución con agitación de la amida descrita anteriormente (~0,2 mmoles) en ácido acético (2 ml) se añadió acetato de amonio (exceso, ~30 eq), según el Procedimiento general R4. La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 2-5 h (como se monitoriza por EM-CL). La mezcla de reacción se enfrió luego y se neutralizó con bicarbonato sódico saturado. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3x50 ml). Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con salmuera (3x20 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a vacío y el producto puro se obtuvo por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 10% de MeOH en EtOAc + 0,2% de TEA (rendimiento de 76 mg).

EM m/z 584 (M+H)<sup>+</sup>

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,09 (t, 6H), 1,24 (s, 9H), 1,99 (m, 2H), 2,64 (q, 4H), 2,72 (t, 2H), 4,02 (t, 2H), 6,89 (d, 2H), 7,02 (s, 1H), 7,03 (d, 2H), 7,23-7,25 (m, 3H), 7,35 (d, 2H), 7,69 (d, 2H) ppm.

## 55 Ejemplo 422

Dietil-[3-(4-{2-(4-fluoro-fenil)-1-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-1H-imidazol-4-il}-fenoxi)-propil]-amina

A una disolución con agitación de 4-fluoronitrobenzoceno (20 mmoles), 4-fluoro-3-trifluorometilfenol (22 mmoles) en DMF (50 ml) a ta se añadió carbonato de potasio sólido (60 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 5 h (monitorizada por CCF), según el Procedimiento general L1. Después de enfriarse a ta, la mezcla de reacción se vertió en H<sub>2</sub>O fría (60 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3x100 ml). Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con H<sub>2</sub>O (2x40 ml) y salmuera (50 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a vacío proporcionando el 1-fluoro-4-(4-nitrofenoxi)-2-(trifluorometil)benzoceno deseado. El producto bruto se usó directamente para la transformación adicional sin más purificación.

El producto intermedio de nitro (2 mmoles) obtenido anteriormente se disolvió en MeOH (10 ml) y se hidrogenó en presencia de 10% de Pd/C (50 mg) hasta que se completó, como se indicó por CCF o EM-CL, según el Procedimiento general H. La mezcla de reacción se filtró luego para eliminar el catalizador. El disolvente se eliminó a vacío proporcionando 4-(4'-fluoro-3'-trifluorometil-fenoxi)anilina, que se usó directamente para la transformación adicional sin purificación (rendimiento global: 95%).

A una disolución con agitación de 3-dietilaminopropanol frío en hielo (63 mmoles) y TEA (80 mmoles) disuelta en DCM anhidro (50 ml) se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (60 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 0°C y seguido de 1 h adicional a ta. Después de la eliminación de los disolventes a vacío, el mesilato bruto se disolvió en DMF (100 ml). Se añadieron 4-hidroxiacetofenona (40 mmoles) y carbonato de cesio (100 mmoles) y la mezcla se calentó con agitación a 90°C durante 18 h (monitorizada por EM-CL). Después de enfriarse a ta, la reacción se inactivó con H<sub>2</sub>O fría (100 ml) y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (4x100 ml). Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con salmuera (3x60 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a vacío y la 1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona bruta se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 10% de MeOH en EtOAc + 0,2% de TEA (rendimiento: 75%).

A una disolución con agitación de 1-(4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil)etanona (4 mmoles) en MeOH (10 ml) a ta se añadió tribromhidrato de pirrolidona (4,8 mmoles), según el Procedimiento general R1. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h (monitorizada por EM-CL). El disolvente se eliminó luego a vacío y la 2-bromo-1-(4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil)etanona bruta se usó directamente para la transformación adicional.

A una disolución con agitación de 4-(4'-fluoro-3'-trifluorometil-fenoxi)anilina (4,8 mmoles) disuelta en DMF anhidra (10 ml) se añadió DIEA (12 mmoles), seguido de una lenta adición de la 2-bromo-1-(4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil)etanona obtenida anteriormente (~4 mmoles), según el Procedimiento general R2. La mezcla de reacción se agitó a ta y bajo nitrógeno hasta que se completó (~5 h), como se indicó por EM-CL. La reacción se inactivó con bicarbonato sódico saturado (50 ml) y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3x100 ml). Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con salmuera (3x40 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a vacío y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 10% de MeOH en EtOAc + 0,2% de TEA (rendimiento: 64%).

A una disolución con agitación de la anilina alquilada descrita anteriormente (0,2 mmoles) en DCM anhidro (5 ml) a 0°C se añadió TEA (1,2 mmoles, 6 eq), seguido de una lenta adición de cloruro de 4-fluorobenzóilo (0,6 mmoles, 3 eq), según el Procedimiento general R3. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 1 h y se dejó que se calentara a ta hasta que se completara, como se indicó por EM-CL. El disolvente se eliminó a vacío y la amida bruta se usó directamente para la transformación adicional.

A una disolución con agitación de la amida descrita anteriormente (~0,2 mmoles) en ácido acético (2 ml) se añadió acetato de amonio (exceso, ~30 eq), según el Procedimiento general R4. La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 2-5 h (como se monitoriza por EM-CL). La mezcla de reacción se enfrió luego y se neutralizó con bicarbonato sódico saturado. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3x50 ml). Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con salmuera (3x20 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a vacío y el producto puro se obtuvo por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 10% de MeOH en EtOAc + 0,2% de TEA (rendimiento global: 60-70%) (rendimiento de 75 mg).

EM m/z 622 (M+H)<sup>+</sup>:

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,11 (t, 6H), 2,01 (m, 2H), 2,67 (q, 4H), 2,75 (t, 2H), 4,05 (t, 2H), 6,93 (d, 2H), 6,98-7,26 (m, 7H), 7,01 (d, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,44 (d, 1H), 7,78 (d, 2H) ppm.

## 50 Ejemplos 423

[3-(4-{1-[4-(3,5-bis-Trifluorometil-fenoxi)-fenil]-2-butil-1H-imidazol-4-il}-fenoxi)-propil]-dietil-amina

Se disolvió 3-dietilaminopropanol (20 mmoles, 1 eq) en DCM (25 ml), se añadió TEA (40 mmoles, 2 eq) y la mezcla se enfrió a 0°C. A esta mezcla se añadió lentamente con agitación cloruro de metanosulfonilo (30 mmoles, 1,5 eq) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante una hora y a ta durante otra hora (hasta que la reacción se completó por HPLC). El disolvente se eliminó y se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado. El producto se extrajo con EtOAc (3 x) y se lavó con bicarbonato sódico y agua. El disolvente se eliminó a vacío.

El mesilato de la etapa previa (20 mmoles, 1 eq) se disolvió en DMF anhidra (25 ml) a la que se añadieron 4-hidroxiacetofenona (20 mmoles, 1 eq) y carbonato de potasio (60 mmoles, 3 eq). La mezcla se calentó a reflujo a 85°C durante 18 h (hasta que la reacción se completó por HPLC), tras lo cual se enfrió a ta. A la mezcla se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado, que luego se transfirió a un embudo de decantación. El producto se extrajo con EtOAc y se lavó con bicarbonato sódico y agua. El disolvente se eliminó a vacío y la 1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona se purificó por cromatografía ultrarrápida (aumentando el gradiente hasta el 10% de MeOH en DCM). El rendimiento global fue del 60%.

Se disolvió 3,5-bis-trifluorometilfenol (10 mmoles) en 15 ml de DMF anhidra y se añadió carbonato de potasio (30 mmoles) con agitación a ta. A esta mezcla se añadió 4-fluoronitrobenzoceno (10 mmoles), que se calentó luego a reflujo a 80°C durante 18 h. La reacción se inactivó con 30 ml de agua y 30 ml de bicarbonato sódico, se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml) y se lavó con bicarbonato sódico y agua. La fase de EtOAc se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, tras lo cual el disolvente se eliminó a vacío.

El producto intermedio de nitro (10 mmoles) obtenido anteriormente se disolvió en EtOH (30 ml) y se hidrogenó en presencia de 10% de Pd/C (10 mg) hasta que se completó, como se indicó por CCF o HPLC, según el Procedimiento general H. La mezcla de reacción se filtró luego para eliminar el catalizador. El disolvente se eliminó a vacío proporcionando la 4-(3,5-bis-trifluorometil)fenoxianilina deseada, que se usó directamente para la transformación adicional sin más purificación (rendimiento del 80%).

A una disolución con agitación de 1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona (2 mmoles) en MeOH anhidro (6 ml) a 0°C se añadió tribromhidrato de pirrolidona (1,2 eq), según el Procedimiento general R1. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 1 h y se dejó que se calentara a ta hasta que se completara, como se indicó por CCF o HPLC. El disolvente se eliminó luego a vacío y la 2-bromo-1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona bruta se usó para la transformación adicional.

A una disolución de 4-(3,5-bis-trifluorometil)fenoxianilina (1 eq, 2 mmoles) en DMF anhidra (6 ml) se añadió DIEA (3 eq, 6 mmoles), seguido de la adición de la 2-bromo-1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona descrita anteriormente (2 mmoles), según el Procedimiento general R2. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a ta hasta que se completó, como se indicó por CCF o HPLC. La mezcla de reacción se diluyó luego con agua fría y el producto se aisló en EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La eliminación del disolvente a vacío proporcionó el producto deseado. La anilina alquilada bruta se purificó por cromatografía (gel de sílice). Se obtuvo producto puro a partir del 2-4% de MeOH/DCM (rendimiento del 50%).

A una disolución con agitación de la anilina alquilada descrita anteriormente (1 mmol) en DCM anhidro (4 ml) a 0°C se añadió TEA (3 eq, 3 mmoles), seguido de una lenta adición de cloruro de valerilo (3 eq, 3 mmoles), según el Procedimiento general R3. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 1 h y se dejó que se calentara a ta hasta que se completara, como se indicó por CCF o HPLC. El disolvente se eliminó a vacío y la amida bruta se usó para la transformación adicional.

A una disolución con agitación de la amida descrita anteriormente (1 mmol) en ácido acético (4 ml) se añadió acetato de amonio (20 eq), según el Procedimiento general R4. La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió luego a ta y se neutralizó con disolución saturada de bicarbonato sódico. El procesamiento extractivo usual con EtOAc dio el imidazol producto, que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice). Se obtuvo producto puro a partir del 4-6% de MeOH/DCM (rendimiento de 139 mg).

EM m/z 635 (M+H)<sup>+</sup>:

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,7 (d, 2H), 7,3 (m, 3H), 7,1 (m, 5H), 6,9 (d, 2H), 4,0 (t, 2H), 2,6-2,8 (m, 8H), 2,0 (m, 2H), 1,6 (m, 2H), 1,3 (m, 2H), 1,1 (t, 6H), 0,8 (t, 3H) ppm.

#### Ejemplo 424

(3-{4-[1-(4-Benciloxi-fenil)-2-butil-1H-imidazol-4-il]-fenoxi}-propil)-dietil-amina

Se disolvió 3-dietilaminopropanol (20 mmoles, 1 eq) en DCM (25 ml), se añadió TEA (40 mmoles, 2 eq) y la mezcla se enfrió a 0°C. A esta mezcla se añadió lentamente con agitación cloruro de metanosulfonilo (30 mmoles, 1,5 eq) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante una hora y a ta durante otra hora (hasta que la reacción se completó por HPLC). El disolvente se eliminó y se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado. El producto se extrajo con EtOAc (3 x) y se lavó con bicarbonato sódico y agua. El disolvente se eliminó a vacío.

El mesilato de la etapa previa (20 mmoles, 1 eq) se disolvió en DMF anhidra (25 ml) a la que se añadieron 4-hidroxiacetofenona (20 mmoles, 1 eq) y carbonato de potasio (60 mmoles, 3 eq). La mezcla se calentó a reflujo a 85°C durante 18 h (hasta que la reacción se completó por HPLC), tras lo cual se enfrió a ta. A la mezcla se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado, que luego se transfirió a un embudo de decantación. El producto se extrajo con EtOAc y se lavó con bicarbonato sódico y agua. El disolvente se eliminó a vacío y el producto se purificó por cromatografía ultrarrápida (aumentando el gradiente hasta el 10% de MeOH en DCM). El rendimiento global fue del 60%.

A una disolución con agitación de 1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona (2 mmoles) en MeOH anhidro (6 ml) a 0°C se añadió tribromhidrato de pirrolidona (1,2 eq), según el Procedimiento general R1. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 1 h y se dejó que se calentara a ta hasta que se completara, como se indicó por CCF o HPLC. El disolvente se eliminó luego a vacío y la 2-bromo-1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona bruta se usó para la transformación adicional.

A una disolución de 4-benciloxianilina (1 eq, 2 mmoles) en DMF anhidra (6 ml) se añadió DIEA (3 eq, 6 mmoles), seguido de la adición de la 2-bromo-1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona descrita anteriormente (2 mmoles), según el Procedimiento general R2. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a ta hasta que se completó, como se indicó por CCF o HPLC. La mezcla de reacción se diluyó luego con agua fría y el producto se aisló en EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente a vacío proporcionó el producto deseado. La anilina alquilada bruta se purificó por cromatografía (gel de sílice). Se obtuvo producto puro a partir del 2-4% de MeOH/DCM (rendimiento del 56%).

A una disolución con agitación de la anilina alquilada descrita anteriormente (1 mmol) en DCM anhidro (4 ml) a 0°C se añadió TEA (3 eq, 3 mmoles), seguido de una lenta adición de cloruro de valerilo (3 eq, 3 mmoles), según el Procedimiento general R3. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 1 h y se dejó que se calentara a ta hasta que se completara, como se indicó por CCF o HPLC. El disolvente se eliminó a vacío y la amida bruta se usó para la transformación adicional.

A una disolución con agitación de la amida descrita anteriormente (1 mmol) en ácido acético (4 ml) se añadió acetato de amonio (20 eq), según el Procedimiento general R4. La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió luego a ta y se neutralizó con disolución saturada de bicarbonato sódico. El procesamiento extractivo usual con EtOAc dio el imidazol producto, que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice). Se obtuvo producto puro a partir del 4-6% de MeOH/DCM (rendimiento de 205 mg).

EM m/z 513 (M+H)<sup>+</sup>;

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,68 (d, 2H), 7,40 (m, 5H), 7,23 (d, 2H), 7,11 (s, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,89 (d, 2H), 5,12 (s, 2H), 4,02 (t, 2H), 2,62-2,73 (m, 8H), 1,98 (m, 2H), 1,63 (m, 2H), 1,28 (m, 2H), 1,07 (t, 6H), 0,82 (t, 3H) ppm.

#### Ejemplo 425

{3-[4-(2-terc-Butil-4-{4-[2-(4-cloro-fenil)-etoxi]-fenil}-imidazol-1-il)-fenoxi]-propil}-dietil-amina

A una disolución con agitación de 4-fluoronitrobenzono (2,0 mmoles) en THF anhidro (5 ml) a 0°C se añadió gota a gota una disolución 1 M de un dietilaminopropóxido de potasio (2,2 mmoles) en THF y bajo una corriente de nitrógeno, según el Procedimiento general L1. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h y se dejó que se calentara a ta hasta que se completara, como se indicó por CCF o HPLC. La mezcla de reacción se trató luego con H<sub>2</sub>O fría (15 ml) y se extrajo con EtOAc (2x15 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente a vacío proporcionó el 4-alcoxinitrobenzono deseado. El producto bruto se usó directamente para la transformación adicional.

La N,N-dietil-N-[3-(4-nitrofenoxi)propil]amina (2 mmoles) obtenida anteriormente se disolvió en MeOH (10 ml) y se hidrogenó en presencia de 10% de Pd/C (10 mg) hasta que se completó, como se indicó por CCF o HPLC, según el Procedimiento general H. La mezcla de reacción se filtró luego para eliminar el catalizador. El disolvente se eliminó a vacío proporcionando la 4-alcoxianilina deseada, que se usó directamente para la transformación adicional sin más purificación.

A una disolución con agitación de 4'-hidroxiafetofenona (2,2 mmoles) en DMF (5 ml) a ta se añadió carbonato de potasio sólido (9,0 mmoles). A la mezcla de reacción se añadió mesilato de 4-clorofenilo (2,0 mmoles) y se calentó a 80°C hasta que se completó según el Procedimiento general Q1, como se indicó por CCF o HPLC. Después de enfriarse a ta, la mezcla de reacción se inactivó usando agua fría (20 ml) y el producto se aisló en EtOAc (2x20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato sódico saturado (2x10 ml), agua (2x10 ml) y salmuera (15 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó a vacío proporcionando la 1-{4-[2-(4-clorofenil)etoxi]fenil}etanona deseada. La acetofenona alquilada bruta se usó para la transformación adicional.

A una disolución con agitación de la 1-{4-[2-(4-clorofenil)etoxi]fenil}etanona (2 mmoles) en MeOH anhidro (5 ml) a 0°C se añadió tribromhidrato de pirrolidona (1,2 eq., 2,2 mmoles), según el Procedimiento general R1. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 1 h y se dejó que se calentara a ta hasta que se completara, como se indicó por CCF o HPLC. El disolvente se eliminó luego a vacío y el residuo se trató con bicarbonato sódico saturado. La fase acuosa se vertió en EtOAc (20 ml) y el producto se aisló en EtOAc (2x20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato sódico saturado (2x10 ml) y salmuera (15 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó a vacío proporcionando el producto deseado. La 2-bromo-1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona bruta se purificó por cromatografía (gel de sílice). Se obtuvo producto puro a partir del 20-30% de EtOAc/hexano (rendimiento del ~70-75%).

A una disolución con agitación de la N,N-dietil-N-[3-(4-nitrofenoxi)propil]amina (1,2 eq., 2 mmoles) en DMF anhidra (5 ml) se añadió DIEA (3 eq., 6 mmoles), seguido de la lenta adición de la 2-bromo-1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona descrita anteriormente (1,6 mmoles), según el Procedimiento general R2. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a ta hasta que se completó, como se indicó por CCF o HPLC. La mezcla de reacción se diluyó luego con agua fría y el producto se aisló en EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente a vacío proporcionó el producto deseado. La anilina alquilada bruta se usó para la transformación adicional.

A una disolución con agitación de 1-{4-[2-(4-cloro-fenil)-etoxi]-fenil}-2-[4-(3-dietilamino-propoxi)-fenilamino]-etanona descrita anteriormente (1,6 mmoles) en DCM anhidro (5 ml) a 0°C Se añadió TEA (3 eq., 4,8 mmoles), seguido de la lenta adición de cloruro de pivaloilo (2 eq., 3,2 mmoles), según el Procedimiento general R3. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 1 h y se dejó que se calentara a ta hasta que se completara, como se indicó por CCF o HPLC. La mezcla de reacción se diluyó luego con agua fría y el producto se aisló en DCM. El disolvente se eliminó a vacío y la amida bruta se usó para la transformación adicional.

A una disolución con agitación de la amida descrita anteriormente (1,6 mmoles) en ácido acético (4 ml) se añadió acetato de amonio (exceso, ~20 eq.), según el Procedimiento general R4. La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió luego a ta y se neutralizó con disolución saturada de bicarbonato sódico. El procesamiento extractivo usual con EtOAc dio el imidazol producto, que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice). Se obtuvo producto puro a partir del 4-6% de MeOH/DCM (rendimiento: 270 mg).

EM m/z 561 (M+H)<sup>+</sup>:

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,69 (d, 2H), 7,23-7,25 (m, 6H), 6,98 (s, 1H), 6,84 (m 4H), 4,15 (t, 2H), 4,08 (t, 2H), 3,05 (t, 2H), 2,85 (m, 6H), 2,16 (s, 9H), 2,05 (m, 2H), 1,19 (t, 6H) ppm.

#### Ejemplo 426

[3-(4-{2-Butil-1-[4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-1H-imidazol-4-il}-fenoxi)-propil]-dietil-amina

A una disolución con agitación de 4-benciloxiacetofenona (7,0 mmoles) en DCM anhidro (30,0 ml) y MeOH (5,0 ml) a ta se añadió perbromuro de bromuro de piridinio (1,1 eq.). La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a ta hasta que se completó, como se indicó por CCF. La mezcla se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con H<sub>2</sub>O (2x50 ml), salmuera (30 ml) y se secó con sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó luego a vacío dando un sólido blanco. La alfa-bromoacetofenona se usó para la transformación adicional sin más purificación.

A una disolución con agitación de 4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenoxi)-anilina (1,64 mmoles) en DMF anhidra (30 ml) se añadió DIEA (3 eq), seguido de la lenta adición de la alfa-bromoacetofenona descrita anteriormente (2 eq), según el Procedimiento general R2. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a ta hasta que se completó, como se indicó por CCF y HPLC. La mezcla de reacción se diluyó luego con H<sub>2</sub>O fría y el producto se aisló en Et<sub>2</sub>O. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente a vacío proporcionó el producto deseado. La anilina alquilada bruta se purificó por cromatografía (gel de sílice). Se obtuvo producto puro a partir del 5-20% de EtOAc/hexano (rendimiento del ~50-60%).

A una disolución con agitación de la anilina alquilada descrita anteriormente (1,0 mmol) en THF anhidro (20 ml) a 0°C se añadió TEA (3 eq, 3 mmoles), seguido de la lenta adición de cloruro de valerilo (3 eq, 3,0 mmoles), según el Procedimiento general R3. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 1 h y se dejó que se calentara a temperatura ambiente hasta que se completara, como se indicó por CCF y HPLC. El disolvente se eliminó a vacío y la amida bruta se usó para la transformación adicional.

A una disolución con agitación de la amida descrita anteriormente (1,0 mmol) en ácido acético (2 ml) se añadió acetato de amonio (exceso, ~20 eq.), según el Procedimiento general R4. La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió luego y se neutralizó con disolución saturada de bicarbonato sódico. El procesamiento extractivo usual con EtOAc dio el imidazol producto, que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice). Se obtuvo producto puro a partir del 5-15% de EtOAc/hexano (rendimiento del 80%) (EM: m/z 562 (M+H)<sup>+</sup>).

El producto anterior se disolvió en MeOH (20 ml) y se añadió Pd/C (100 mg) y la mezcla heterogénea se agitó durante la noche bajo atmósfera de hidrógeno usando un balón, según el Procedimiento general H. El Pd/C se eliminó por filtración. El disolvente se eliminó a vacío y el fenol bruto (EM: m/z 472 (M+H)<sup>+</sup>) se usó para la transformación adicional.

A una disolución con agitación del fenol (1,0 eq) obtenida anteriormente en DMF anhidra (5,0 ml) se añadió en porciones hidruro de sodio sólido (dispersión al 60% en aceite; 1,0 mmol). Después de la adición, el haluro o el mesilato de alquilo necesario (preparado a partir del alcohol correspondiente y cloruro de metanosulfonilo) (1,5-2,0 eq) se añadió a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante la noche. Después de enfriarse la mezcla a ta, a la mezcla de reacción se añadió Et<sub>2</sub>O (30 ml), seguido de H<sub>2</sub>O (10 ml). La fase orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O (2x15 ml) y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se eliminó a vacío. Se obtuvo

producto puro a partir del 5-10% de MeOH/DCM (rendimiento de 65,0 mg).

EM m/z 557 (M+H)<sup>+</sup>:

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,70 (d, 2H), 7,20-7,35 (m, 5H), 7,14 (s, 1H), 7,08 (d, 2H), 6,92 (d, 2H), 4,02 (t, 2H), 2,66 (t, 2H), 2,47 (t, 2H), 2,26 (s, 6H), 1,96 (m, 2H), 1,64 (m, 2H), 1,29 (m, 2H) 0,9 (t, 3H) ppm.

## 5 Ejemplo 427

Dietil-[3-(4-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-imidazol-1-il}-fenoxi)-propil]-amina

A una disolución con agitación de N-[3-(4-aminofenoxi)propil]-N,N-dietilamina (1,2 eq, 2 mmoles) en DMF anhidra (5 ml) se añadió DIEA (3 eq, 6 mmoles), seguido de una lenta adición de 2-bromo-1-(4-bromofenil)etanona (1,6 mmoles), según el Procedimiento general R2. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a ta hasta que se completó, como se indicó por CCF o HPLC. La mezcla de reacción se diluyó luego con H<sub>2</sub>O fría y el producto se aisló en EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente a vacío proporcionó el producto deseado. La anilina alquilada bruta se purificó por cromatografía (gel de sílice). Se obtuvo producto puro a partir del 2-4% de MeOH/DCM (rendimiento del ~50-60%).

A una disolución con agitación de 1-(4-bromofenil)-2-({4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}amino)etanona (2 mmoles) en ácido acético (2 ml) se añadió acetato de amonio (exceso, ~20 eq), según el Procedimiento general R4. La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió luego y se neutralizó con disolución saturada de bicarbonato sódico. El procesamiento extractivo usual con EtOAc dio el imidazol producto, que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice). Se obtuvo producto puro a partir del 4-6% de MeOH/DCM (rendimiento del 40-50%).

A una disolución de N-(3-{4-[4-(4-bromofenil)-1H-imidazol-1-il]fenoxi}propil)-N,N-dietilamina (0,07 mmoles) en piridina (1 ml) se añadió polvo de cobre (0,14 mmoles), seguido de carbonato de potasio (0,35 mmoles) y 4-fluoro-3-metilfenol (0,14 mmoles). La mezcla se calentó a 110°C durante la noche, se diluyó luego con H<sub>2</sub>O (2 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 2 ml). El extracto orgánico combinado se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a un aceite, que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice). Se obtuvo producto puro a partir del 1-6% de MeOH/DCM.

EM m/z 528 (M+H)<sup>+</sup>:

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,86-7,78 (m, 3H), 7,54-7,44 (m, 2H), 7,38-7,34 (m, 2H), 7,28-7,24 (m, 1H), 7,20-7,16 (m, 2H), 7,06-6,80 (m, 3H), 4,10 (t, 2H), 2,80-2,60 (m, 6H), 2,10-2,00 (m, 2H), 1,30 (t, 3H), 1,10 (t, 3H) ppm.

## Ejemplo 428

30 (3-{4-[4-{4-[2-(4-Cloro-fenil)-etoxi]-fenil]-2-(4-fluoro-fenil)-imidazol-1-il]-fenoxi}-propil)-dietil-amina

A una disolución con agitación de 4-fluoronitrobenzoceno (2,0 mmoles) en THF anhidro (5 ml) a 0°C se añadió gota a gota una disolución 1 M de un dietilaminopropóxido de potasio (2,2 mmoles) en THF y bajo una corriente de nitrógeno, según el Procedimiento general L1. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h y se dejó que se calentara a ta hasta que se completara, como se indicó por CCF o HPLC. La mezcla de reacción se trató luego con H<sub>2</sub>O fría (15 ml) y se extrajo con EtOAc (2x15 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente a vacío proporcionó el 4-alcoxinitrobenzoceno deseado. El producto bruto se usó directamente para la transformación adicional.

La N,N-dietil-N-[3-(4-nitrofenoxi)propil]amina (2 mmoles) obtenida anteriormente se disolvió en MeOH (10 ml) y se hidrogenó en presencia de 10% de Pd/C (10 mg) hasta que se completó, como se indicó por CCF o HPLC, según el Procedimiento general H. La mezcla de reacción se filtró luego para eliminar el catalizador. El disolvente se eliminó a vacío proporcionando la 4-alcoxi-anilina deseada, que se usó directamente para la transformación adicional sin más purificación.

A una disolución con agitación de 4'-hidroxiacetofenona (2,2 mmoles) en DMF (5 ml) a ta se añadió carbonato de potasio sólido (9,0 mmoles). A la mezcla de reacción se añadió mesilato de 4-clorofenilato (2,0 mmoles) y se calentó a 80°C hasta que se completó según el Procedimiento general Q1, como se indicó por CCF o HPLC. Después de enfriarse a ta, la mezcla de reacción se inactivó usando agua fría (20 ml) y el producto se aisló en EtOAc (2x20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato sódico saturado (2x10 ml), agua (2x10 ml) y salmuera (15 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó a vacío proporcionando la 1-{4-[2-(4-clorofenil)etoxi]fenil}etanona deseada. La acetofenona alquilada bruta se usó para la transformación adicional.

A una disolución con agitación de la 1-{4-[2-(4-clorofenil)etoxi]fenil}etanona (2 mmoles) en MeOH anhidro (5 ml) a 0°C se añadió tribromhidrato de pirrolidona (1,2 eq., 2,2 mmoles), según el Procedimiento general R1. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 1 h y se dejó que se calentara a ta hasta que se completara, como se indicó por CCF o HPLC. El disolvente se eliminó luego a vacío y el residuo se trató con bicarbonato sódico saturado.

La fase acuosa se vertió en EtOAc (20 ml) y el producto se aisló en EtOAc (2x20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato sódico saturado (2x10 ml) y salmuera (15 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó a vacío proporcionando el producto deseado. La 2-bromo-1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona bruta se purificó por cromatografía (gel de sílice). Se obtuvo producto puro a partir del 20-30% de EtOAc/hexano (rendimiento del ~70-75%).

A una disolución con agitación de la N,N-dietil-N-[3-(4-nitrofenoxi)propil]amina (1,2 eq., 2 mmoles) en DMF anhidra (5 ml) se añadió DIEA (3 eq., 6 mmoles), seguido de la lenta adición de la 2-bromo-1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona descrita anteriormente (1,6 mmoles), según el Procedimiento general R2. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a ta hasta que se completó, como se indicó por CCF o HPLC. La mezcla de reacción se diluyó luego con agua fría y el producto se aisló en EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente a vacío proporcionó el producto deseado. La anilina alquilada bruta se usó para la transformación adicional.

A una disolución con agitación de 1-{4-[2-(4-cloro-fenil)-etoxi]-fenil}-2-[4-(3-dietilamino-propoxi)-fenilamino]-etanona descrita anteriormente (1,6 mmoles) en DCM anhidro (5 ml) a 0°C se añadió TEA (3 eq., 4,8 mmoles), seguido de la lenta adición de cloruro de 4-fluorobenzoílo (2 eq., 3,2 mmoles), según el Procedimiento general R3. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 1 h y se dejó que se calentara a ta hasta que se completara, como se indicó por CCF o HPLC. La mezcla de reacción se diluyó luego con agua fría y el producto se aisló en DCM. El disolvente se eliminó a vacío y la amida bruta se usó para la transformación adicional.

A una disolución con agitación de la amida descrita anteriormente (1,6 mmoles) en ácido acético (4 ml) se añadió acetato de amonio (exceso, ~20 eq.), según el Procedimiento general R4. La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió luego a ta y se neutralizó con disolución saturada de bicarbonato sódico. El procesamiento extractivo usual con EtOAc dio el imidazol producto, que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice). Se obtuvo producto puro a partir del 4-6% de MeOH/DCM (rendimiento: 334 mg).

EM m/z 598 (M+H)<sup>+</sup>:

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,76 (d, 2H), 7,41 (m, 2H), 7,26 (m, 2H), 7,21 (d, 2H), 7,16 (d, 2H), 7,01 (m, 7H), 4,16 (t, 2H), 4,05 (t, 2H), 3,05 (t, 2H), 2,97 (m, 6H), 2,18 (m, 2H), 1,24 (t, 6H) ppm

### Ejemplo 429

{3-[4-(4-[4-[2-(4-Cloro-fenil)-etoxi]-fenil]-2-ciclopropil-imidazol-1-il)-fenoxi]-propil}-dietil-amina

A una disolución con agitación de 4-fluoronitrobenceno (2,0 mmoles) en THF anhidro (5 ml) a 0°C se añadió gota a gota una disolución 1 M de un dietilaminopropóxido de potasio (2,2 mmoles) en THF y bajo una corriente de nitrógeno, según el Procedimiento general L1. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h y se dejó que se calentara a ta hasta que se completara, como se indicó por CCF o HPLC. La mezcla de reacción se trató luego con H<sub>2</sub>O fría (15 ml) y se extrajo con EtOAc (2x15 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente a vacío proporcionó el 4-alcoxinitrobenceno deseado. El producto bruto se usó directamente para la transformación adicional.

La N,N-dietil-N-[3-(4-nitrofenoxi)propil]amina (2 mmoles) obtenida anteriormente se disolvió en MeOH (10 ml) y se hidrogenó en presencia de 10% de Pd/C (10 mg) hasta que se completó, como se indicó por CCF o HPLC, según el Procedimiento general H. La mezcla de reacción se filtró luego para eliminar el catalizador. El disolvente se eliminó a vacío proporcionando la 4-alcoxianilina deseada, que se usó directamente para la transformación adicional sin más purificación.

A una disolución con agitación de 4'-hidroxiacetofenona (2,2 mmoles) en DMF (5 ml) a ta se añadió carbonato de potasio sólido (9,0 mmoles). A la mezcla de reacción se añadió mesilato de 4-clorofenilo (2,0 mmoles) y se calentó a 80°C hasta que se completó según el Procedimiento general Q1, como se indicó por CCF o HPLC. Después de enfriarse a ta, la mezcla de reacción se inactivó usando agua fría (20 ml) y el producto se aisló en EtOAc (2x20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato sódico saturado (2x10 ml), agua (2x10 ml) y salmuera (15 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó a vacío proporcionando la 1-{4-[2-(4-clorofenil)etoxi]fenil}etanona deseada. La acetofenona alquilada bruta se usó para la transformación adicional.

A una disolución con agitación de la 1-{4-[2-(4-clorofenil)etoxi]fenil}etanona (2 mmoles) en MeOH anhidro (5 ml) a 0°C se añadió tribromhidrato de pirrolidona (1,2 eq., 2,2 mmoles), según el Procedimiento general R1. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 1 h y se dejó que se calentara a ta hasta que se completara, como se indicó por CCF o HPLC. El disolvente se eliminó luego a vacío y el residuo se trató con bicarbonato sódico saturado. La fase acuosa se vertió en EtOAc (20 ml) y el producto se aisló en EtOAc (2x20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato sódico saturado (2x10 ml) y salmuera (15 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó a vacío proporcionando el producto deseado. La 2-bromo-1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona bruta se purificó por cromatografía (gel de sílice). Se obtuvo producto puro a partir del 20-30% de EtOAc/hexano.

A una disolución con agitación de la N,N-dietil-N-[3-(4-nitrofenoxi)propil]amina (1,2 eq., 2 mmoles) en DMF anhidra (5 ml) se añadió DIEA (3 eq., 6 mmoles), seguido de la lenta adición de la 2-bromo-1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona descrita anteriormente (1,6 mmoles), según el Procedimiento general R2. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a ta hasta que se completó, como se indicó por CCF o HPLC. La mezcla de reacción se diluyó luego con agua fría y el producto se aisló en EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente a vacío proporcionó el producto deseado. La anilina alquilada bruta se usó para la transformación adicional.

A una disolución con agitación de 1-{4-[2-(4-cloro-fenil)-etoxi]-fenil}-2-[4-(3-dietilamino-propoxi)-fenilamino]-etanona descrita anteriormente (1,6 mmoles) en DCM anhidro (5 ml) a 0°C se añadió TEA (3 eq., 4,8 mmoles), seguido de la lenta adición de cloruro de ciclopropanocarbonilo (2 eq., 3,2 mmoles), según el Procedimiento general R3. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 1 h y se dejó que se calentara a ta hasta que se completara, como se indicó por CCF o HPLC. La mezcla de reacción se diluyó luego con agua fría y el producto se aisló en DCM. El disolvente se eliminó a vacío y la amida bruta se usó para la transformación adicional.

A una disolución con agitación de la amida descrita anteriormente (1,6 mmoles) en ácido acético (4 ml) se añadió acetato de amonio (exceso, ~20 eq.), según el Procedimiento general R4. La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió luego a ta y se neutralizó con disolución saturada de bicarbonato sódico. El procesamiento extractivo usual con EtOAc dio el imidazol producto, que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice). Se obtuvo producto puro a partir del 4-6% de MeOH/DCM (rendimiento: 260 mg).

EM m/z 544 (M+H)<sup>+</sup>:

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,65 (d, 2H), 7,31 (m, 4H), 7,21 (d, 2H), 7,18 (s, 1H), 6,98 (d, 2H), 6,88 (d, 2H), 4,18 (t, 2H), 4,08 (t, 2H), 3,07 (t, 2H), 3,12 (m, 1H) 2,78 (m, 6H), 2,57 (m, 4H), 2,06 (m, 2H), 1,12 (t, 6H) ppm

### Ejemplo 430

{3-[4-(4-{4-[2-(4-Cloro-fenil)-etoxi]-fenil}-2-ciclopentil-imidazol-1-il)-fenoxi]-propil}-dietil-amina

A una disolución con agitación de 4-fluoronitrobenceno (2,0 mmoles) en THF anhidro (5 ml) a 0°C se añadió gota a gota una disolución 1 M de un dietilaminopropóxido de potasio (2,2 mmoles) en THF y bajo una corriente de nitrógeno, según el Procedimiento general L1. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h y se dejó que se calentara a ta hasta que se completara, como se indicó por CCF o HPLC. La mezcla de reacción se trató luego con H<sub>2</sub>O fría (15 ml) y se extrajo con EtOAc (2x15 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente a vacío proporcionó el 4-alcoxinitrobenceno deseado. El producto bruto se usó directamente para la transformación adicional.

La N,N-dietil-N-[3-(4-nitrofenoxi)propil]amina (2 mmoles) obtenida anteriormente se disolvió en MeOH (10 ml) y se hidrogenó en presencia de 10% de Pd/C (10 mg) hasta que se completó, como se indicó por CCF o HPLC, según el Procedimiento general H. La mezcla de reacción se filtró luego para eliminar el catalizador. El disolvente se eliminó a vacío proporcionando la 4-alcoxianilina deseada, que se usó directamente para la transformación adicional sin más purificación.

A una disolución con agitación de 4'-hidroxiacetofenona (2,2 mmoles) en DMF (5 ml) a ta se añadió carbonato de potasio sólido (9,0 mmoles). A la mezcla de reacción se añadió mesilato de 4-clorofenilo (2,0 mmoles) y se calentó a 80°C hasta que se completó según el Procedimiento general Q1, como se indicó por CCF o HPLC. Después de enfriarse a ta, la mezcla de reacción se inactivó usando agua fría (20 ml) y el producto se aisló en EtOAc (2x20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato sódico saturado (2x10 ml), agua (2x10 ml) y salmuera (15 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó a vacío proporcionando la 1-{4-[2-(4-clorofenil)etoxi]fenil}etanona deseada. La acetofenona alquilada bruta se usó para la transformación adicional.

A una disolución con agitación de la 1-{4-[2-(4-clorofenil)etoxi]fenil}etanona (2 mmoles) en MeOH anhidro (5 ml) a 0°C se añadió tribromhidrato de pirrolidona (1,2 eq., 2,2 mmoles), según el Procedimiento general R1. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 1 h y se dejó que se calentara a ta hasta que se completara, como se indicó por CCF o HPLC. El disolvente se eliminó luego a vacío y el residuo se trató con bicarbonato sódico saturado. La fase acuosa se vertió en EtOAc (20 ml) y el producto se aisló en EtOAc (2x20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato sódico saturado (2x10 ml) y salmuera (15 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó a vacío proporcionando el producto deseado. La 2-bromo-1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona bruta se purificó por cromatografía (gel de sílice). Se obtuvo producto puro a partir del 20-30% de EtOAc/hexano (rendimiento del ~70-75%).

A una disolución con agitación de la N,N-dietil-N-[3-(4-nitrofenoxi)propil]amina (1,2 eq., 2 mmoles) en DMF anhidra (5 ml) se añadió DIEA (3 eq., 6 mmoles), seguido de la lenta adición de la 2-bromo-1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona descrita anteriormente (1,6 mmoles), según el Procedimiento general R2. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a ta hasta que se completó, como se indicó por CCF o HPLC. La mezcla de reacción se diluyó luego con agua fría y el producto se aisló en EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se

lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente a vacío proporcionó el producto deseado. La anilina alquilada bruta se usó para la transformación adicional.

5 A una disolución con agitación de 1-[4-[2-(4-cloro-fenil)-etoxi]-fenil]-2-[4-(3-dietilamino-propoxi)-fenilamino]-etanona descrita anteriormente (1,6 mmoles) en DCM anhidro (5 ml) a 0°C se añadió TEA (3 eq., 4,8 mmoles), seguido de la lenta adición de cloruro de ciclopentanocarbonilo (2 eq., 3,2 mmoles), según el Procedimiento general R3. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 1 h y se dejó que se calentara a ta hasta que se completara, como se indicó por CCF o HPLC. La mezcla de reacción se diluyó luego con agua fría y el producto se aisló en DCM. El disolvente se eliminó a vacío y la amida bruta se usó para la transformación adicional.

10 A una disolución con agitación de la amida descrita anteriormente (1,6 mmoles) en ácido acético (4 ml) se añadió acetato de amonio (exceso, ~20 eq.), según el Procedimiento general R4. La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió luego a ta y se neutralizó con disolución saturada de bicarbonato sódico. El procesamiento extractivo usual con EtOAc dio el imidazol producto, que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice). Se obtuvo producto puro a partir del 4-6% de MeOH/DCM (rendimiento: 366 mg)

EM m/z 572 (M+H)<sup>+</sup>:

### 15 Ejemplo 431

[3-(4-[4-[4-(Bifenil-4-iloxi)-fenil]-imidazol-1-il]-fenoxi)-propil]-dietil-amina

20 A una disolución con agitación de N-[3-(4-aminofenoxi)propil]-N,N-dietilamina (1,2 eq, 2 mmoles) en DMF anhidra (5 ml) se añadió DIEA (3 eq, 6 mmoles), seguido de una lenta adición de la 2-bromo-1-(4-bromofenil)etanona descrita anteriormente (1,6 mmoles), según el Procedimiento general R2. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a ta hasta que se completó, como se indicó por CCF o HPLC. La mezcla de reacción se diluyó luego con H<sub>2</sub>O fría y el producto se aisló en EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente a vacío proporcionó el producto deseado. La anilina alquilada bruta se purificó por cromatografía (gel de sílice). Se obtuvo producto puro a partir del 2-4% de MeOH/DCM (rendimiento del ~50-60%).

25 A una disolución con agitación de 1-(4-bromofenil)-2-([4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil]amino)etanona (2 mmoles) en ácido acético (2 ml) se añadió acetato de amonio (exceso, ~20 eq), según el Procedimiento general R4. La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió luego y se neutralizó con disolución saturada de bicarbonato sódico. El procesamiento extractivo usual con EtOAc dio el imidazol producto, que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice). Se obtuvo producto puro a partir del 4-6% de MeOH/DCM (rendimiento del 40-50%).

30 A una disolución de la N-(3-[4-[4-(4-bromofenil)-1H-imidazol-1-il]fenoxi]propil)-N,N-dietilamina (0,07 mmoles) en piridina (1 ml) se añadió polvo de cobre (0,14 mmoles), seguido de carbonato de potasio (0,35 mmoles) y 1,1'-bifenil-4-ol (0,14 mmoles). La mezcla se calentó a 110°C durante la noche, se diluyó luego con H<sub>2</sub>O (2 ml) y se extrajo con EtOAc (3x2 ml). El extracto orgánico combinado se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a un aceite, que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice). Se obtuvo producto puro a partir del 1-6% de MeOH/DCM (rendimiento de 11 mg).

EM m/z 518 (M+H)<sup>+</sup>:

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,83-7,79 (m, 3H), 7,59-7,57 (m, 4H), 7,45-7,43 (m, 4H), 7,42-7,34 (m, 4H), 7,11 (d, 2H), 7,05 (d, 3H), 4,10 (t, 2H), 2,80-2,60 (m, 6H), 2,00-2,10 (m, 2H), 1,30 (t, 3H), 1,10 (t, 3H) ppm.

### 40 Ejemplo 432

Dietil-[3-(4-[4-[4-(3-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-imidazol-1-il]-fenoxi)-propil]-amina

45 A una disolución con agitación de N-[3-(4-aminofenoxi)propil]-N,N-dietilamina (1,2 eq, 2 mmoles) en DMF anhidra (5 ml) se añadió DIEA (3 eq, 6 mmoles), seguido de una lenta adición de 2-bromo-1-(4-bromofenil)etanona (1,6 mmoles), según el Procedimiento general R2. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a ta hasta que se completó, como se indicó por CCF o HPLC. La mezcla de reacción se diluyó luego con H<sub>2</sub>O fría y el producto se aisló en EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente a vacío proporcionó el producto deseado. La anilina alquilada bruta se purificó por cromatografía (gel de sílice). Se obtuvo producto puro a partir del 2-4% de MeOH/DCM (rendimiento del ~50-60%).

50 A una disolución con agitación de 1-(4-bromofenil)-2-([4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil]amino)etanona (2 mmoles) en ácido acético (2 ml) se añadió acetato de amonio (exceso, ~20 eq), según el Procedimiento general R4. La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió luego y se neutralizó con disolución saturada de bicarbonato sódico. El procesamiento extractivo usual con EtOAc dio el imidazol producto, que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice). Se obtuvo producto puro a partir del 4-6% de MeOH/DCM (rendimiento del 40-50%).

A una disolución de N-(3-{4-[4-(4-bromofenil)-1H-imidazol-1-il]fenoxi}propil)-N,N-dietilamina (0,07 mmoles) en piridina (1 ml) se añadió polvo de cobre (0,14 mmoles), seguido de carbonato de potasio (0,35 mmoles) y 3-(trifluorometil)fenol (0,14 mmoles).

5 La mezcla se calentó a 110°C durante la noche, se diluyó luego con H<sub>2</sub>O (2 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 2 ml). El extracto orgánico combinado se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a un aceite, que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice). Se obtuvo producto puro a partir del 1-6% de MeOH/DCM (rendimiento de 10 mg).

EM m/z 510 (M+H)<sup>+</sup>:

#### Ejemplo 433

10 [3-(4-{4-[4-(3,4-Dicloro-fenoxi)-fenil]-imidazol-1-il]-fenoxi}-propil)-dietil-amina

A una disolución con agitación de N-[3-(4-aminofenoxi)propil]-N,N-dietilamina (1,2 eq, 2 mmoles) en DMF anhidra (5 ml) se añadió DIEA (3 eq, 6 mmoles), seguido de una lenta adición de 2-bromo-1-(4-bromofenil)etanona (1,6 mmoles), según el Procedimiento general R2. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a ta hasta que se completó, como se indicó por CCF o HPLC. La mezcla de reacción se diluyó luego con H<sub>2</sub>O fría y el producto se aisló en EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente a vacío proporcionó el producto deseado. La anilina alquilada bruta se purificó por cromatografía (gel de sílice). Se obtuvo producto puro a partir del 2-4% de MeOH/DCM (rendimiento del ~50-60%).

15 A una disolución con agitación de 1-(4-bromofenil)-2-({4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}amino)etanona (2 mmoles) en ácido acético (2 ml) se añadió acetato de amonio (exceso, ~20 eq), según el Procedimiento general R4. La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió luego y se neutralizó con disolución saturada de bicarbonato sódico. El procesamiento extractivo usual con EtOAc dio el imidazol producto, que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice). Se obtuvo producto puro a partir del 4-6% de MeOH/DCM (rendimiento del 40-50%).

20 A una disolución de N-(3-{4-[4-(4-bromofenil)-1H-imidazol-1-il]fenoxi}propil)-N,N-dietilamina (0,07 mmoles) en piridina (1 ml) se añadió polvo de cobre (0,14 mmoles) seguido de carbonato de potasio (0,35 mmoles) y 3,4-diclorofenol (0,14 mmoles). La mezcla se calentó a 110°C durante la noche, se diluyó luego con H<sub>2</sub>O (2 ml) y se extrajo con EtOAc (3x2 ml). El extracto orgánico combinado se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a un aceite, que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice). Se obtuvo producto puro a partir del 1-6% de MeOH/DCM (rendimiento de 15 mg).

25 EM m/z 510 (M+H)<sup>+</sup>:

#### Ejemplo 434

30 [3-(4-{2-Butil-1-[4-(4-metoxi-fenoxi)-fenil]-1H-imidazol-4-il]-fenoxi}-propil)-dietil-amina

Se disolvió 3-dietilaminopropanol (20 mmoles, 1 eq) en DCM (25 ml), se añadió TEA (40 mmoles, 2 eq) y la mezcla se enfrió a 0°C. A esta mezcla se añadió lentamente con agitación cloruro de metanosulfonilo (30 mmoles, 1,5 eq) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante una hora y a ta durante otra hora (hasta que la reacción se completó por HPLC). El disolvente se eliminó y a ésta se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado. El producto se extrajo con EtOAc (3 x) y se lavó con bicarbonato sódico y agua. El disolvente se eliminó a vacío.

35 El mesilato de la etapa previa (20 mmoles, 1 eq) se disolvió en DMF anhidra (25 ml) a la que se añadieron 4-hidroxiacetofenona (20 mmoles, 1 eq) y carbonato de potasio (60 mmoles, 3 eq). La mezcla se calentó a reflujo a 85°C durante 18 h (hasta que la reacción se completó por HPLC), tras lo cual se enfrió a ta. A la mezcla se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado, que luego se transfirió a un embudo de decantación. El producto se extrajo con EtOAc y se lavó con bicarbonato sódico y agua. El disolvente se eliminó a vacío y la 1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona se purificó por cromatografía ultrarrápida (aumentando el gradiente hasta el 10% de MeOH en DCM). El rendimiento global fue del 60%.

40 Se disolvió 4-metoxifenol (10 mmoles) en 15 ml de DMF anhidra y se añadió carbonato de potasio (30 mmoles) con agitación a ta. A esta mezcla se añadió 4-fluoronitrobenzoceno (10 mmoles), que se calentó luego a reflujo a 80°C durante 18 h. La reacción se inactivó con 30 ml de agua y 30 ml de bicarbonato sódico, se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml) y se lavó con bicarbonato sódico y agua. La fase de EtOAc se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, tras lo cual el disolvente se eliminó a vacío.

45 El producto intermedio de nitro (10 mmoles) obtenido anteriormente se disolvió en EtOH (30 ml) y se hidrogenó en presencia de 10% de Pd/C (10 mg) hasta que se completó, como se indicó por CCF o HPLC, según el Procedimiento general H. La mezcla de reacción se filtró luego para eliminar el catalizador. El disolvente se eliminó a vacío proporcionando la 4-(4-metoxifenoxi)anilina deseada, que se usó directamente para la transformación adicional sin más purificación (rendimiento del 80%).

5 A una disolución con agitación de 1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona (2 mmoles) en MeOH anhidro (6 ml) a 0°C se añadió tribromhidrato de pirrolidona (1,2 eq), según el Procedimiento general R1. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 1 h y se dejó que se calentara a ta hasta que se completara, como se indicó por CCF o HPLC. El disolvente se eliminó luego a vacío y la 2-bromo-1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona bruta se usó para la transformación adicional.

10 A una disolución de 4-(4-metoxifenoxi)anilina (1 eq, 2 mmoles) en DMF anhidra (6 ml) se añadió DIEA (3 eq, 6 mmoles), seguido de la adición de la 2-bromo-1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona descrita anteriormente (2 mmoles), según el Procedimiento general R2. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a ta hasta que se completó, como se indicó por CCF o HPLC. La mezcla de reacción se diluyó luego con agua fría y el producto se aisló en EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente a vacío proporcionó el producto deseado. La anilina alquilada bruta se purificó por cromatografía (gel de sílice). Se obtuvo producto puro a partir del 2-4% de MeOH/DCM (rendimiento del 52%).

15 A una disolución con agitación de la anilina alquilada descrita anteriormente (1 mmol) en DCM anhidro (4 ml) a 0°C se añadió TEA (3 eq, 3 mmoles), seguido de una lenta adición de cloruro de valerilo (3 eq, 3 mmoles), según el Procedimiento general R3. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 1 h y se dejó que se calentara a ta hasta que se completara, como se indicó por CCF o HPLC. El disolvente se eliminó a vacío y la amida bruta se usó para la transformación adicional.

20 A una disolución con agitación de la amida descrita anteriormente (1 mmol) en ácido acético (4 ml) se añadió acetato de amonio (20 eq), según el Procedimiento general R4. La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió luego a ta y se neutralizó con disolución saturada de bicarbonato sódico. El procesamiento extractivo usual con EtOAc dio el imidazol producto, que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice). Se obtuvo producto puro a partir del 4-6% de MeOH/DCM (rendimiento de 190 mg).

EM m/z 529 (M+H)<sup>+</sup>:

25 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,7 (d, 2H), 7,2 (d, 2H), 7,16 (s, 1H), 6,8-7,1 (m, 8H), 4,0 (t, 2H), 3,8 (s, 3H), 2,8-3,0 (m, 8H), 2,6 (m, 2H), 2,2 (m, 2H), 1,6(m, 2H), 1,2 (t, 6H), 0,8 (t, 3H) ppm.

### Ejemplo 435

1-[2-(4-[2-Butil-1-[4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-1H-imidazol-4-il]-fenoxi)-etil]-piperazina

30 A una disolución con agitación de 4-benciloxiacetofenona (7,0 mmoles) en DCM anhidro (30,0 ml) y MeOH (5,0 ml) a ta se añadió perbromuro de bromuro de piridinio (1,1 eq.). La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a ta hasta que se completó, como se indicó por CCF. La mezcla se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con H<sub>2</sub>O (2x50 ml), salmuera (30 ml) y se secó con sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó luego a vacío dando un sólido blanco. La alfa-bromoacetofenona se usó para la transformación adicional sin más purificación.

35 A una disolución con agitación de 4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenoxi)-anilina (1,64 mmoles) en DMF anhidra (30 ml) se añadió DIEA (3 eq), seguido de la lenta adición de la alfa-bromoacetofenona descrita anteriormente (2 eq), según el Procedimiento general R2. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a ta hasta que se completó, como se indicó por CCF y HPLC. La mezcla de reacción se diluyó luego con H<sub>2</sub>O fría y el producto se aisló en Et<sub>2</sub>O. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente a vacío proporcionó el producto deseado. La anilina alquilada bruta se purificó por cromatografía (gel de sílice). Se obtuvo producto puro a partir del 5-20% de EtOAc/hexano (rendimiento del ~50-60%).

40 A una disolución con agitación de la anilina alquilada descrita anteriormente (1,0 mmol) en THF anhidro (20 ml) a 0°C se añadió TEA (3 eq, 3 mmoles), seguido de la lenta adición de cloruro de valerilo (3 eq, 3,0 mmoles), según el Procedimiento general R3. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 1 h y se dejó que se calentara a temperatura ambiente hasta que se completara, como se indicó por CCF y HPLC. El disolvente se eliminó a vacío y la amida bruta se usó para la transformación adicional.

45 A una disolución con agitación de la amida descrita anteriormente (1,0 mmol) en ácido acético (2 ml) se añadió acetato de amonio (exceso, ~20 eq.), según el Procedimiento general R4. La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió luego y se neutralizó con disolución saturada de bicarbonato sódico. El procesamiento extractivo usual con EtOAc dio el imidazol producto, que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice). Se obtuvo producto puro a partir del 5-15% de EtOAc/hexano (rendimiento del 80%) (EM: m/z 562 (M+H)<sup>+</sup>).

50 El producto anterior se disolvió en MeOH (20 ml) y se añadió Pd/C (100 mg) y la mezcla heterogénea se agitó durante la noche bajo atmósfera de hidrógeno usando un balón, según el Procedimiento general H. El Pd/C se eliminó por filtración. El disolvente se eliminó a vacío y el fenol bruto (EM: m/z 472 (M+H)<sup>+</sup>) se usó para la transformación adicional.

55 A una disolución con agitación del fenol (0,16 mmoles) obtenida anteriormente en DMF anhidra (5 ml) se añadió

5 hidruro de sodio sólido (dispersión al 60% en aceite; 1,0 mmoles) en porciones. Después de la adición, a la mezcla de reacción se añadió éster terc-butílico de ácido 4-(2-metanosulfoniloxi)-piperazin-1-carboxílico (2,0 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante la noche. Después de enfriarse la mezcla a ta, a la mezcla de reacción se añadió Et<sub>2</sub>O (30 ml), seguido de H<sub>2</sub>O (10 ml). La fase orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O (2x15 ml) y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se eliminó a vacío. Se obtuvo producto puro a partir del 5-10% de MeOH/DCM (rendimiento del ~45%).

10 Este producto se disolvió en DCM (10 ml) y se añadió HCl (4,0 M en dioxano, 1,0 ml) y la agitación continuó durante la noche hasta que la reacción se completó, como se indicó por HPLC. Se añadió EtOAc (40 ml), seguido de bicarbonato sódico (sat, 15 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (10 ml) y se secó con sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó a vacío dando el compuesto del título como un sólido blanco (rendimiento de 37 mg).

EM m/z 584 (M+H)<sup>+</sup>:

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,70 (d, 2H), 7,20-7,35 (m, 5H), 7,14 (s, 1H), 7,08 (d, 2H), 6,92 (d, 2H), 4,05 (t, 2H), 3,0 (m, 4H), 2,8 (t, 2H), 3,4 (m, 6H), 1,6 (m, 2H), 1,3 (m, 3H), 0,9 (t, 3H) ppm.

### Ejemplo 436

15 {3-[4-(4-{4-[2-(4-Cloro-fenil)-etoxi]-fenil}-imidazol-1-il)-fenoxi]-propil]-dimetilamina

20 A una disolución con agitación de 4-aminofenol (4,8 mmoles) en MeOH (20 ml) se añadió 1-bromo-4'-(4-clorofenetoxi)acetofenona (4 mmoles) a ta. La mezcla resultante se calentó luego a reflujo durante 45 min. La mezcla de reacción se enfrió luego a ta y el disolvente se eliminó a vacío. El sólido resultante se disolvió en EtOAc (30 ml), se lavó con H<sub>2</sub>O (2x20 ml) y salmuera (20 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente a vacío proporcionó la 1-(4-hidroxifenil)amino-4'-(4-clorofenetoxi)acetofenona deseada, que se usó para la transformación adicional.

25 La aminoacetofenona obtenida como antes (3 mmoles) se disolvió en ácido fórmico (3 ml) y se añadió con formiato de amonio (60 mmoles). La mezcla resultante se calentó a 90°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió luego y se neutralizó con disolución saturada de bicarbonato sódico. El procesamiento extractivo usual con EtOAc dio el producto, 4-{4-[2-(4-clorofenil)ehhoxi]fenil}-1-[(4-hidroxi)fenil]-1H-imidazol, que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice). Se obtuvo producto puro a partir del 4-6% de MeOH/DCM (rendimiento del ~50%).

30 A una disolución del producto obtenido anteriormente (0,5 mmoles) en THF anhidro (2 ml) se añadió NaH (dispersión al 60% en aceite; 1 mmol) a 0°C. La mezcla resultante se añadió con una disolución del mesilato de N,N-dimetilpropanol (0,6 mmoles) en THF (1 ml). La mezcla de reacción se calentó luego a 70°C durante la noche. El procesamiento extractivo usual con EtOAc dio el imidazol producto, que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice). Se obtuvo producto puro a partir del 4-6% de MeOH/DCM.

EM m/z 476 (M+H)<sup>+</sup>:

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,76 (s, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,25 (ABq, 4H), 6,99 (d, 2H), 6,92 (d, 2H), 4,18 (t, 2H), 4,05 (t, 2H), 3,07 (t, 2H), 2,49 (t, 2H), 2,28 (s, 6H), 1,99 (q, 2H) ppm.

### 35 Ejemplos 438

1-{2-[4-(4-{4-[2-(4-Cloro-fenil)-etoxi]-fenil}-imidazol-1-il)-fenoxi]-etil}-piperazina

40 A una disolución con agitación de 4-aminofenol (4,8 mmoles) en MeOH (20 ml) se añadió 1-bromo-4'-(4-clorofenetoxi)acetofenona (4 mmoles) a ta. La mezcla resultante se calentó luego a reflujo durante 45 min. La mezcla de reacción se enfrió luego a ta y el disolvente se eliminó a vacío. El sólido resultante se disolvió en EtOAc (30 ml), se lavó con H<sub>2</sub>O (2x20 ml) y salmuera (20 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente a vacío proporcionó la 1-(4-hidroxifenil)amino-4'-(4-clorofenetoxi)acetofenona deseada, que se usó para la transformación adicional.

45 La aminoacetofenona obtenida como antes (3 mmoles) se disolvió en ácido fórmico (3 ml) y se añadió con formiato de amonio (60 mmoles). La mezcla resultante se calentó a 90°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió luego y se neutralizó con disolución saturada de bicarbonato sódico. El procesamiento extractivo usual con EtOAc dio el producto, 4-{4-[2-(4-clorofenil)etoxi]fenil}-1-[(4-hidroxi)fenil]-1H-imidazol, que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice). Se obtuvo producto puro por elución con 4-6% de MeOH/DCM (rendimiento del ~50%).

50 A una disolución del producto obtenido anteriormente (0,5 mmoles) en THF anhidro (2 ml) se añadió NaH (dispersión al 60% en aceite; 1 mmol) a 0°C. La mezcla resultante se añadió con una disolución del mesilato de 1-(t-butiloxicarbonil)-2-(2-hidroxi)etilpiperazina (0,6 mmoles) en THF (1 ml). La mezcla de reacción se calentó luego a 70°C durante la noche. El procesamiento extractivo usual con EtOAc dio el imidazol producto, que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice). Se obtuvo producto puro por elución con 4-6% de MeOH/DCM (rendimiento del ~50%).

El producto obtenido anteriormente se trató con HCl 4 M en dioxano (1 ml) y la mezcla resultante se agitó a ta durante 4 h. La evaporación del disolvente, el lavado repetido de la sal de clorhidrato así obtenida con éter dietílico y el posterior secado a vacío proporcionó el producto deseado.

EM m/z 503 (M+H)<sup>+</sup>:

- 5 RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 9,47 (s, 1H), 8,28(s, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,72 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,29 (s, 4H), 7,06 (d, 2H), 4,58 (t ancho, 2H), 4,22 (t, 2H), 3,83 (t ancho, 4H), 3,74 (t ancho, 6H), 3,06 (t, 2H) ppm.

### Ejemplo 439

[3-(4-{2-(3-Ciclohexil-propil)-1-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-1H-imidazol-4-il}-fenoxi)-propil]-dietil-amina

- 10 A una disolución con agitación de 4-fluoronitrobenzoceno (20 mmoles), 4-fluoro-3-trifluorometilfenol (22 mmoles) en DMF (50 ml) a ta se añadió carbonato de potasio sólido (60 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 5 h (monitorizada por CCF), según el Procedimiento general L1. Después de enfriarse a ta, la mezcla de reacción se vertió en H<sub>2</sub>O fría (60 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3x100 ml). Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con H<sub>2</sub>O (2x40 ml) y salmuera (50 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a vacío proporcionando el 1-fluoro-4-(4-nitrofenoxi)-2-(trifluorometil)benzoceno deseado. El producto bruto se usó directamente para la transformación adicional sin más purificación.

- 15 El producto intermedio de nitro (2 mmoles) obtenido anteriormente se disolvió en MeOH (10 ml) y se hidrogenó en presencia de 10% de Pd/C (50 mg) hasta que se completó, como se indicó por CCF o EM-CL, según el Procedimiento general H. La mezcla de reacción se filtró luego para eliminar el catalizador. El disolvente se eliminó a vacío proporcionando 4-(4'-fluoro-3'-trifluorometil-fenoxi)anilina, que se usó directamente para la transformación adicional sin purificación (rendimiento global: 95%).

- 20 A una disolución con agitación de 3-dietilaminopropanol frío en hielo (63 mmoles) y TEA (80 mmoles) disuelta en DCM anhidro (50 ml) se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (60 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 0°C y seguido de 1 h adicional a ta. Después de la eliminación de los disolventes a vacío, el mesilato bruto se disolvió en DMF (100 ml). Se añadieron 4-hidroxiacetofenona (40 mmoles) y carbonato de cesio (100 mmoles) y la mezcla se calentó con agitación a 90°C durante 18 h (monitorizada por EM-CL). Después de enfriarse a ta, la reacción se inactivó con H<sub>2</sub>O fría (100 ml) y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (4x100 ml). Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con salmuera (3x60 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a vacío y la 1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona bruta se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 10% de MeOH en EtOAc + 0,2% de TEA (rendimiento: 75%).

- 30 A una disolución con agitación de 1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona (4 mmoles) en MeOH (10 ml) a ta se añadió tribromhidrato de pirrolidona (4,8 mmoles), según el Procedimiento general R1. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h (monitorizada por EM-CL). El disolvente se eliminó luego a vacío y la 2-bromo-1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona bruta se usó directamente para la transformación adicional.

- 35 A una disolución con agitación de 4-(4'-fluoro-3'-trifluorometil-fenoxi)anilina (4,8 mmoles) disuelta en DMF anhidra (10 ml) se añadió DIEA (12 mmoles), seguido de una lenta adición de la 2-bromo-1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona obtenida anteriormente (~4 mmoles), según el Procedimiento general R2. La mezcla de reacción se agitó a ta y bajo nitrógeno hasta que se completó (~5 h), como se indicó por EM-CL. La reacción se inactivó con bicarbonato sódico saturado (50 ml) y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3x100 ml). Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con salmuera (3x40 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a vacío y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 10% de MeOH en EtOAc + 0,2% de TEA (rendimiento: 64%).

- 40 A una disolución con agitación de la anilina alquilada descrita anteriormente (0,2 mmoles) en DCM anhidro (5 ml) a 0°C se añadió TEA (1,2 mmoles, 6 eq), seguido de una lenta adición de cloruro de 4-ciclohexilbutanoilo (0,6 mmoles, 3 eq), según el Procedimiento general R3. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 1 h y se dejó que se calentara a ta hasta que se completara, como se indicó por EM-CL. El disolvente se eliminó a vacío y la amida bruta se usó directamente para la transformación adicional.

- 45 A una disolución con agitación de la amida descrita anteriormente (~0,2 mmoles) en ácido acético (2 ml) se añadió acetato de amonio (exceso, ~30 eq), según el Procedimiento general R4. La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 2-5 h (como se monitoriza por EM-CL). La mezcla de reacción se enfrió luego y se neutralizó con bicarbonato sódico saturado. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3x50 ml). Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con salmuera (3x20 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a vacío y el producto puro se obtuvo por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 10% de MeOH en EtOAc + 0,2% de TEA (rendimiento global: 60-70%) (rendimiento de 78 mg).

EM m/z 652 (M+H)<sup>+</sup>:

- 55 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,75-1,65 (m, 15H), 1,07 (t, 6H), 1,97 (m, 2H), 2,62 (q, 4H), 2,63-2,70 (m, 4H), 4,02 (t,

2H), 6,90 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 7,14 (s, 1H), 7,22 (s a, 1H), 7,23 (d a, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,69 (d, 2H) ppm.

#### Ejemplo 440

Dietil-(3-{4-[1-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-2-(3-fenoxi-propil)-1H-imidazol-4-il]-fenoxi}-propil)-amina

5 A una disolución con agitación de 4-fluoronitrobenzoceno (20 mmoles), 4-fluoro-3-trifluorometilfenol (22 mmoles) en DMF (50 ml) a ta se añadió carbonato de potasio sólido (60 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 5 h (monitorizada por CCF), según el Procedimiento general L1. Después de enfriarse a ta, la mezcla de reacción se vertió en H<sub>2</sub>O fría (60 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3x100 ml). Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con H<sub>2</sub>O (2x40 ml) y salmuera (50 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El  
10 disolvente se eliminó a vacío proporcionando el 1-fluoro-4-(4-nitrofenoxi)-2-(trifluorometil)benzoceno deseado. El producto bruto se usó directamente para la transformación adicional sin más purificación.

El producto intermedio de nitro (2 mmoles) obtenido anteriormente se disolvió en MeOH (10 ml) y se hidrogenó en presencia de 10% de Pd/C (50 mg) hasta que se completó, como se indicó por CCF o EM-CL, según el Procedimiento general H. La mezcla de reacción se filtró luego para eliminar el catalizador. El disolvente se eliminó a  
15 vacío proporcionando 4-(4'-fluoro-3'-trifluorometil-fenoxi)anilina, que se usó directamente para la transformación adicional sin purificación (rendimiento global: 95%).

A una disolución con agitación de 3-dietilaminopropanol frío en hielo (63 mmoles) y TEA (80 mmoles) disuelta en DCM anhidro (50 ml) se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (60 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 0°C y seguido de 1 h adicional a ta. Después de la eliminación de los disolventes a vacío, el mesilato  
20 bruto se disolvió en DMF (100 ml). Se añadieron 4-hidroxiacetofenona (40 mmoles) y carbonato de cesio (100 mmoles) y la mezcla se calentó con agitación a 90°C durante 18 h (monitorizada por EM-CL). Después de enfriarse a ta, la reacción se inactivó con H<sub>2</sub>O fría (100 ml) y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (4x100 ml). Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con salmuera (3x60 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a vacío y la 1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil]etanona bruta se purificó por cromatografía en  
25 columna de gel de sílice eluyendo con 10% de MeOH en EtOAc + 0,2% de TEA (rendimiento: 75%).

A una disolución con agitación de 1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil]etanona (4 mmoles) en MeOH (10 ml) a ta se añadió tribromhidrato de pirrolidona (4,8 mmoles), según el Procedimiento general R1. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h (monitorizada por EM-CL). El disolvente se eliminó luego a vacío y la 2-bromo-1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil]etanona bruta se usó directamente para la transformación adicional.

30 A una disolución con agitación de 4-(4'-fluoro-3'-trifluorometil-fenoxi)anilina (4,8 mmoles) disuelta en DMF anhidra (10 ml) se añadió DIEA (12 mmoles), seguido de una lenta adición de la 2-bromo-1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil]etanona obtenida anteriormente (~4 mmoles), según el Procedimiento general R2. La mezcla de reacción se agitó a ta y bajo nitrógeno hasta que se completó (~5 h), como se indicó por EM-CL. La reacción se inactivó con bicarbonato sódico saturado (50 ml) y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3x100 ml).  
35 Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con salmuera (3x40 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a vacío y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 10% de MeOH en EtOAc + 0,2% de TEA (rendimiento: 64%).

A una disolución con agitación de la anilina alquilada descrita anteriormente (0,2 mmoles) en DCM anhidro (5 ml) a 0°C se añadió TEA (1,2 mmoles, 6 eq), seguido de una lenta adición de cloruro de 4-fenoxibutanoílo (0,6 mmoles, 3 eq), según el Procedimiento general R3. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 1 h y se dejó que se calentara a ta hasta que se completara, como se indicó por EM-CL. El disolvente se eliminó a vacío y la amida bruta se usó directamente para la transformación adicional.

A una disolución con agitación de la amida descrita anteriormente (~0,2 mmoles) en ácido acético (2 ml) se añadió acetato de amonio (exceso, ~30 eq), según el Procedimiento general R4. La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 2-5 h (como se monitoriza por EM-CL). La mezcla de reacción se enfrió luego y se neutralizó con bicarbonato sódico saturado. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3x50 ml). Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con salmuera (3x20 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a vacío y el producto puro se obtuvo por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 10% de MeOH en EtOAc + 0,2% de TEA (rendimiento de 73 mg).

50 EM m/z 662 (M+H)<sup>+</sup>:

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,06 (t, 6H), 1,97 (m, 2H), 2,24 (m, 2H), 2,60 (q, 4H), 2,67 (t, 2H), 2,88 (t, 2H), 3,99 (t, 2H), 4,03 (t, 2H), 6,80 (d, 2H), 6,90-7,25 (m, 8H), 7,01 (d, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,70 (d, 2H) ppm.

#### Ejemplo 441

{3-[4-(4-{4-[2-(4-Cloro-fenil)-etoxi]-fenil]-2-metil-imidazol-1-il)-fenoxi]-propil]-dietil-amina

A una disolución con agitación de 4-fluoronitrobenceno (2,0 mmoles) en THF anhidro (5 ml) a 0°C se añadió gota a gota una disolución 1 M de un dietilaminopropóxido de potasio (2,2 mmoles) en THF y bajo una corriente de nitrógeno, según el Procedimiento general L1. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h y se dejó que se calentara a ta hasta que se completara, como se indicó por CCF o HPLC. La mezcla de reacción se trató luego con H<sub>2</sub>O fría (15 ml) y se extrajo con EtOAc (2x15 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente a vacío proporcionó el 4-alcoxinitrobenceno deseado. El producto bruto se usó directamente para la transformación adicional.

La N,N-dietil-N-[3-(4-nitrofenoxi)propil]amina (2 mmoles) obtenida anteriormente se disolvió en MeOH (10 ml) y se hidrogenó en presencia de 10% de Pd/C (10 mg) hasta que se completó, como se indicó por CCF o HPLC, según el Procedimiento general H. La mezcla de reacción se filtró luego para eliminar el catalizador. El disolvente se eliminó a vacío proporcionando la 4-alcoxianilina deseada, que se usó directamente para la transformación adicional sin más purificación.

A una disolución con agitación de 4'-hidroxiacetofenona (2,2 mmoles) en DMF (5 ml) a ta se añadió carbonato de potasio sólido (9,0 mmoles). A la mezcla de reacción se añadió mesilato de 4-clorofenilo (2,0 mmoles) y se calentó a 80°C hasta que se completó según el Procedimiento general Q1, como se indicó por CCF o HPLC. Después de enfriarse a ta, la mezcla de reacción se inactivó usando agua fría (20 ml) y el producto se aisló en EtOAc (2x20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato sódico saturado (2x10 ml), agua (2x10 ml) y salmuera (15 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó a vacío proporcionando la 1-{4-[2-(4-clorofenil)etoxi]fenil}etanona deseada. La acetofenona alquilada bruta se usó para la transformación adicional.

A una disolución con agitación de la 1-{4-[2-(4-clorofenil)etoxi]fenil}etanona (2 mmoles) en MeOH anhidro (5 ml) a 0°C se añadió tribromhidrato de pirrolidona (1,2 eq., 2,2 mmoles), según el Procedimiento general R1. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 1 h y se dejó que se calentara a ta hasta que se completara, como se indicó por CCF o HPLC. El disolvente se eliminó luego a vacío y el residuo se trató con bicarbonato sódico saturado. La fase acuosa se vertió en EtOAc (20 ml) y el producto se aisló en EtOAc (2x20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato sódico saturado (2x10 ml) y salmuera (15 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó a vacío proporcionando el producto deseado. La 2-bromo-1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona bruta se purificó por cromatografía (gel de sílice). Se obtuvo producto puro por elución con 20-30% de EtOAc/hexano (rendimiento del ~70-75%).

A una disolución con agitación de la N,N-dietil-N-[3-(4-nitrofenoxi)propil]amina (1,2 eq., 2 mmoles) en DMF anhidra (5 ml) se añadió DIEA (3 eq., 6 mmoles), seguido de la lenta adición de la 2-bromo-1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona descrita anteriormente (1,6 mmoles), según el Procedimiento general R2. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a ta hasta que se completó, como se indicó por CCF o HPLC. La mezcla de reacción se diluyó luego con agua fría y el producto se aisló en EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente a vacío proporcionó el producto deseado. La anilina alquilada bruta se usó para la transformación adicional.

A una disolución con agitación de 1-{4-[2-(4-cloro-fenil)-etoxi]-fenil}-2-[4-(3-dietilamino-propoxi)-fenilamino]-etanona descrita anteriormente (1,6 mmoles) en DCM anhidro (5 ml) a 0°C se añadió TEA (3 eq., 4,8 mmoles), seguido de la lenta adición de cloruro de acetilo (2 eq., 3,2 mmoles), según el Procedimiento general R3. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 1 h y se dejó que se calentara a ta hasta que se completara, como se indicó por CCF o HPLC. La mezcla de reacción se diluyó luego con agua fría y el producto se aisló en DCM. El disolvente se eliminó a vacío y la amida bruta se usó para la transformación adicional.

A una disolución con agitación de la amida descrita anteriormente (1,6 mmoles) en ácido acético (4 ml) se añadió acetato de amonio (exceso, ~20 eq.), según el Procedimiento general R4. La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió luego a ta y se neutralizó con disolución saturada de bicarbonato sódico. El procesamiento extractivo usual con EtOAc dio el imidazol producto, que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice). Se obtuvo producto puro por elución con 4-6% de MeOH/DCM (rendimiento: 250 mg).

EM m/z 519 (M+H)<sup>+</sup>:

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 57,67 (d, 2H), 7,22 (d, 2H), 7,21 (m, 5H), 6,96 (d, 2H), 6,84 (d, 2H), 4,17 (t, 2H), 4,07 (t, 2H), 3,06 (t, 2H), 2,78 (t, 2H), 2,74 (m, 4H), 2,36 (s, 3H), 2,06 (m, 2H), 1,13 (t, 6H) ppm.

#### Ejemplo 443

Dietil-[3-(4-{1-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-2-metil-1H-imidazol-4-il}-fenoxi)-propil]-amina

A una disolución con agitación de 4-fluoronitrobenceno (2,0 mmoles) en THF anhidro (5 ml) a 0°C se añadió gota a gota una disolución 1 M de un 4-fluoro-3-trifluorometil-fenóxido de potasio (2,2 mmoles) en THF (puede generarse añadiendo el alcohol correspondiente a una disolución 1 M de t-butóxido de potasio en THF) y bajo una corriente de nitrógeno, según el Procedimiento general L1. La mezcla de reacción se agitó a 0°C hasta que se completó, como se indicó por CCF o HPLC. El disolvente se eliminó luego a vacío y la mezcla de reacción se trató con H<sub>2</sub>O fría (15 ml) y

se extrajo con EtOAc (2x15 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente a vacío proporcionó el 1-fluoro-4-(4-nitrofenoxi)-2-(trifluorometil)benceno deseado. El producto bruto podría usarse directamente para la transformación adicional.

5 El producto intermedio de nitro (2 mmoles) obtenido anteriormente se disolvió en MeOH (10 ml) y se hidrogenó en presencia de 10% de Pd/C (10 mg) hasta que se completó, como se indicó por CCF o HPLC, según el Procedimiento general H. La mezcla de reacción se filtró luego para eliminar el catalizador. El disolvente se eliminó a vacío proporcionando la 4-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi]anilina deseada, que se usó directamente para la transformación adicional sin más purificación.

10 A una disolución con agitación de 4'-hidroxiacetofenona (2,2 mmoles) en DMF (10 ml) a ta se añadió carbonato de potasio sólido (8,0 mmoles). A la mezcla de reacción se añadió el mesilato de N,N-dietilaminopropanol (preparado a partir del alcohol correspondiente y cloruro de metanosulfonilo) (2,0 mmoles) y se calentó a 80°C hasta que se completó según el Procedimiento general Q1, como se indicó por CCF o HPLC. Después de enfriarse a ta, la mezcla de reacción se diluyó con agua y el producto se aisló en EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato sódico saturado (2x15 ml), agua (2x15 ml) y salmuera (15 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó a vacío proporcionando la 1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona deseada. El producto alquilado bruto se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice. El producto puro se obtuvo con 2-3% de MeOH/DCM (rendimiento del 50-60%).

20 A una disolución con agitación de la 1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona descrita anteriormente (1 mmol) en MeOH anhidro (5 ml) a 0°C se añadió tribromhidrato de pirrolidona (1,2 eq., 1,2 mmoles), según el Procedimiento general R1. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 1 h y se dejó que se calentara a ta hasta que se completara, como se indicó por CCF o HPLC. El disolvente se eliminó luego a vacío, el residuo se trató con bicarbonato sódico saturado y el producto se aisló en EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2x15 ml) y salmuera (15 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó a vacío proporcionando el producto deseado. La 2-bromo-1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona bruta se usó para la transformación adicional.

30 A una disolución con agitación de la 4-fluoro-3-trifluorometil-fenoxianilina (1,2 eq., 1,2 mmoles) en DMF anhidra (5 ml) se añadió DIEA (3 eq., 3 mmoles), seguido de la lenta adición de la 2-bromo-1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona descrita anteriormente (1,0 mmol), según el Procedimiento general R2. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a ta hasta que se completó, como se indicó por CCF o HPLC. La mezcla de reacción se diluyó luego con agua fría y el producto se aisló en EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente a vacío proporcionó el producto deseado. La anilina alquilada bruta se usó para la transformación adicional.

35 A una disolución con agitación de la anilina alquilada descrita anteriormente (1,0 mmol) en DCM anhidro (5 ml) a 0°C se añadió TEA (3 eq., 3,0 mmoles), seguido de la lenta adición de cloruro de acetilo (2 eq., 2,0 mmoles), según el Procedimiento general R3. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 1 h y se dejó que se calentara a ta hasta que se completara, como se indicó por CCF o HPLC. La mezcla de reacción se diluyó luego con agua y el producto se aisló en DCM. El disolvente se eliminó a vacío y la amida bruta se purificó usando cromatografía en gel de sílice. Se obtuvo producto puro por elución con 3-4% de MeOH/DCM (rendimiento del 40-45%).

40 A una disolución con agitación de la amida descrita anteriormente (0,5 mmoles) en ácido acético (1 ml) se añadió acetato de amonio (exceso, ~20 eq.), según el Procedimiento general R4. La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió luego a ta y se neutralizó con disolución saturada de bicarbonato sódico. El procesamiento extractivo usual con EtOAc dio el imidazol producto, que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice). Se obtuvo producto puro por elución con 4-6% de MeOH/DCM (rendimiento: 108 mg).

45 EM m/z 542 (M+H)<sup>+</sup>:

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,69 (d, 2H), 7,33 (m, 5H), 7,18 (s, 1H), 7,09 (d, 2H), 6,91 (d, 2H) 4,03 (t, 2H), 2,63 (m, 6H), 2,41 (s, 3H), 2,01 (m, 2H), 1,08 (t, 6H) ppm

#### Ejemplo 444

(3-{4-[4-(4-Benciloxi-fenil)-2-butil-imidazol-1-il]-fenoxi}-propil)-dietil-amina

50 A una disolución con agitación de 4-fluoronitrobenceno (2,0 mmoles) en THF anhidro (5 ml) a 0°C se añadió gota a gota una disolución 1 M de un dietilaminopropóxido de potasio (2,2 mmoles) en THF y bajo una corriente de nitrógeno, según el Procedimiento general L1. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h y se dejó que se calentara a ta hasta que se completara, como se indicó por CCF o HPLC. La mezcla de reacción se trató luego con H<sub>2</sub>O fría (15 ml) y se extrajo con EtOAc (2x15 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente a vacío proporcionó el 4-alcóxinitrobenceno deseado.

55 El producto bruto se usó directamente para la transformación adicional.

La N,N-dietil-N-[3-(4-nitrofenoxi)propil]amina (2 mmoles) obtenida anteriormente se disolvió en MeOH (10 ml) y se hidrogenó en presencia de 10% de Pd/C (10 mg) hasta que se completó, como se indicó por CCF o HPLC, según el Procedimiento general H. La mezcla de reacción se filtró luego para eliminar el catalizador. El disolvente se eliminó a vacío proporcionando la 4-(N,N-dietilaminopropoxi)anilina deseada, que se usó directamente para la transformación adicional sin más purificación.

A una disolución con agitación de la 4'-benciloxiacetofenona (2 mmoles) en MeOH anhidro (5 ml) a 0°C se añadió tribromhidrato de pirrolidona (1,2 eq., 2,2 mmoles), según el Procedimiento general R1. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 1 h y se dejó que se calentara a ta hasta que se completara, como se indicó por CCF o HPLC. El disolvente se eliminó luego a vacío y el residuo se trató con bicarbonato sódico saturado. La fase acuosa se vertió en EtOAc (20 ml) y el producto se aisló en EtOAc (2x20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con tiosulfato de sodio saturado (2x10 ml), agua (2x10 ml) y salmuera (15 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó a vacío proporcionando el producto deseado. La alfa-bromoacetofenona bruta se purificó por cromatografía (gel de sílice). Se obtuvo producto puro por elución con 20-30% de EtOAc/hexano (rendimiento del ~70-75%).

A una disolución con agitación de la 4-(N,N-dietilaminopropoxi)anilina (1,2 eq., 2 mmoles) en DMF anhidra (5 ml) se añadió lentamente la alfa-bromoacetofenona (1,6 mmoles) descrita anteriormente, según el Procedimiento general R2. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a ta hasta que se completó, como se indicó por CCF o HPLC. La mezcla de reacción se diluyó luego con agua fría y el producto se aisló en EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente a vacío proporcionó el producto deseado. La anilina alquilada bruta se usó para la transformación adicional.

A una disolución con agitación de la anilina alquilada descrita anteriormente (1,6 mmoles) en DCM anhidro (5 ml) a 0°C se añadió TEA (3 eq., 4,8 mmoles), seguido de la lenta adición de cloruro de valerilo (2 eq., 3,2 mmoles), según el Procedimiento general R3. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 1 h y se dejó que se calentara a ta hasta que se completara, como se indicó por CCF o HPLC. La mezcla de reacción se diluyó luego con agua fría y el producto se aisló en DCM. El disolvente se eliminó a vacío y la amida bruta se usó para la transformación adicional.

A una disolución con agitación de la amida descrita anteriormente (1,6 mmoles) en ácido acético (4 ml) se añadió acetato de amonio (exceso, ~20 eq.), según el Procedimiento general R4. La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió luego a ta y se neutralizó con disolución saturada de bicarbonato sódico. El procesamiento extractivo usual con EtOAc dio el imidazol producto, que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice). Se obtuvo producto puro por elución con 4-6% de MeOH/DCM (rendimiento 179 mg).

EM m/z 512 (M+H)<sup>+</sup>:

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,69 (d, 2H), 7,15-7,50 (m, 8H), 7,09 (s, 1H), 6,96 (m, 3H), 5,05 (s, 2H), 4,12 (t, 2H), 3,21 (m ancho, 2H), 3,15 (q, 4H), 2,64 (t, 2H) 2,38 (m ancho, 2H), 1,60 (q, 2H) 1,41 (t, 6H) 1,20-1,35 (m, 2H), 0,81 (t, 6H) ppm.

#### Ejemplo 445

[3-(4-{2-Butil-1-[4-(2,5-difluoro-benciloxi)-fenil]-1H-imidazol-4-il}-fenoxi)-propil]-dietil-amina

Se disolvió 3-dietilaminopropanol (20 mmoles, 1 eq) en DCM (25 ml), se añadió TEA (40 mmoles, 2 eq) y la mezcla se enfrió a 0°C. A esta mezcla se añadió lentamente con agitación cloruro de metanosulfonilo (30 mmoles, 1,5 eq) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante una hora y a ta durante otra hora (hasta que la reacción se completó por HPLC). El disolvente se eliminó y se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado. El producto se extrajo con EtOAc (3 x) y se lavó con bicarbonato sódico y agua. El disolvente se eliminó a vacío.

El mesilato de la etapa previa (20 mmoles, 1 eq) se disolvió en DMF anhidra (25 ml) a la que se añadieron 4-hidroxiacetofenona (20 mmoles, 1 eq) y carbonato de potasio (60 mmoles, 3 eq). La mezcla se calentó a reflujo a 85°C durante 18 h (hasta que la reacción se completó por HPLC), tras lo cual se enfrió a ta. A la mezcla se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado, que luego se transfirió a un embudo de decantación. El producto se extrajo con EtOAc y se lavó con bicarbonato sódico y agua. El disolvente se eliminó a vacío y el producto 1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona se purificó por cromatografía ultrarrápida (aumentando el gradiente hasta el 10% de MeOH en DCM). El rendimiento global fue del 60%.

A una disolución con agitación de 4-fluoronitrobenzoceno (2,0 mmoles) en THF anhidro (6 ml) a 0°C se añadió gota a gota una disolución 1 M de un alcóxido de potasio (2,2 mmoles) en THF (puede generarse añadiendo el alcohol 2,5-difluorobencílico a una disolución 1 M de KOBu<sup>t</sup> en THF) y bajo una corriente de nitrógeno, según el Procedimiento general L1. La mezcla de reacción se agitó a 0°C hasta que se completó, como se indicó por CCF o HPLC. La mezcla de reacción se trató luego con H<sub>2</sub>O fría (15 ml) y se extrajo con EtOAc (2x15 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente a vacío proporcionó el 4-alcoxinitrobenzoceno deseado. El producto bruto podría usarse directamente para la transformación adicional sin ninguna purificación o después de purificarse usando cromatografía en columna de gel de sílice.

El producto intermedio de nitro (2 mmoles) obtenido anteriormente se disolvió en MeOH (6 ml) y se hidrogenó en presencia de 10% de Pd/C (10 mg) hasta que se completó, como se indicó por CCF o HPLC, según el Procedimiento general H. La mezcla de reacción se filtró luego para eliminar el catalizador. El disolvente se eliminó a vacío proporcionando 4-(2,5-difluoro-benciloxi)anilina, que se usó directamente para la transformación adicional sin más purificación (rendimiento del 80%).

A una disolución con agitación de 1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona (2 mmoles) en MeOH anhidro (6 ml) a 0°C se añadió tribromhidrato de pirrolidona (1,2 eq), según el Procedimiento general R1. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 1 h y se dejó que se calentara a ta hasta que se completara, como se indicó por CCF o HPLC. El disolvente se eliminó luego a vacío y la 2-bromo-1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona bruta se usó para la transformación adicional.

A una disolución de 4-(2,5-difluoro-benciloxi)anilina (1 eq, 2 mmoles) en DMF anhidra (6 ml) se añadió DIEA (3 eq, 6 mmoles), seguido de la adición de la 2-bromo-1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona descrita anteriormente (2 mmoles), según el Procedimiento general R2. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a ta hasta que se completó, como se indicó por CCF o HPLC. La mezcla de reacción se diluyó luego con agua fría y el producto se aisló en EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente a vacío proporcionó el producto deseado. La anilina alquilada bruta se purificó por cromatografía (gel de sílice). Se obtuvo producto puro por elución con 2-4% de MeOH/DCM (rendimiento del 50%).

A una disolución con agitación de la anilina alquilada descrita anteriormente (1 mmol) en DCM anhidro (4 ml) a 0°C se añadió TEA (3 eq, 3 mmoles), seguido de una lenta adición de cloruro de valerilo (3 eq, 3 mmoles), según el Procedimiento general R3. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 1 h y se dejó que se calentara a ta hasta que se completara, como se indicó por CCF o HPLC. El disolvente se eliminó a vacío y la amida bruta se usó para la transformación adicional.

A una disolución con agitación de la amida descrita anteriormente (1 mmol) en ácido acético (4 ml) se añadió acetato de amonio (20 mmoles, 20 eq), según el Procedimiento general R4. La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió luego a ta y se neutralizó con disolución saturada de bicarbonato sódico. El procesamiento extractivo usual con EtOAc dio el imidazol producto, que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice). Se obtuvo producto puro por elución con 4-6% de MeOH/DCM (rendimiento de 208 mg).

EM m/z 549 (M+H)<sup>+</sup>.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,68 (d, 2H), 7,24 (m, 5H), 7,13 (s, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,89 (d, 2H), 5,17 (s, 2H), 4,02 (t, 2H), 2,62-2,78 (m, 8H), 1,98 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,27 (m, 2H), 1,11 (t, 6H), 0,82 (t, 3H) ppm.

#### Ejemplo 447

(3-{4-[4-{4-[2-(4-Cloro-fenil)-etoxi]-fenil}-2-(2,4,4-trimetil-pentil)-imidazol-1-il]-fenoxi}-propil)-dietil-amina

A una disolución con agitación de 4-fluoronitrobenzoceno (2,0 mmoles) en THF anhidro (5 ml) a 0°C se añadió gota a gota una disolución 1 M de un dietilaminopropóxido de potasio (2,2 mmoles) en THF y bajo una corriente de nitrógeno, según el Procedimiento general L1. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h y se dejó que se calentara a ta hasta que se completara, como se indicó por CCF o HPLC. La mezcla de reacción se trató luego con H<sub>2</sub>O fría (15 ml) y se extrajo con EtOAc (2x15 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente a vacío proporcionó el 4-alcóxinitrobenzoceno deseado. El producto bruto se usó directamente para la transformación adicional.

La N,N-dietil-N-[3-(4-nitrofenoxi)propil]amina (2 mmoles) obtenida anteriormente se disolvió en MeOH (10 ml) y se hidrogenó en presencia de 10% de Pd/C (10 mg) hasta que se completó, como se indicó por CCF o HPLC, según el Procedimiento general H. La mezcla de reacción se filtró luego para eliminar el catalizador. El disolvente se eliminó a vacío proporcionando la 4-alcóxianilina deseada, que se usó directamente para la transformación adicional sin más purificación.

A una disolución con agitación de 4'-hidroxiacetofenona (2,2 mmoles) en DMF (5 ml) a ta se añadió carbonato de potasio sólido (9,0 mmoles). A la mezcla de reacción se añadió mesilato de 4-clorofenilato (2,0 mmoles) y se calentó a 80°C hasta que se completó según el Procedimiento general Q1, como se indicó por CCF o HPLC. Después de enfriarse a ta, la mezcla de reacción se inactivó usando agua fría (20 ml) y el producto se aisló en EtOAc (2x20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato sódico saturado (2x10 ml), agua (2x10 ml) y salmuera (15 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó a vacío proporcionando la 1-{4-[2-(4-clorofenil)etoxi]fenil}etanona deseada. La acetofenona alquilada bruta se usó para la transformación adicional.

A una disolución con agitación de la 1-{4-[2-(4-clorofenil)etoxi]fenil}etanona (2 mmoles) en MeOH anhidro (5 ml) a 0°C se añadió tribromhidrato de pirrolidona (1,2 eq., 2,2 mmoles), según el Procedimiento general R1. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 1 h y se dejó que se calentara a ta hasta que se completara, como se indicó por CCF o HPLC. El disolvente se eliminó luego a vacío y el residuo se trató con bicarbonato sódico saturado.

La fase acuosa se vertió en EtOAc (20 ml) y el producto se aisló en EtOAc (2x20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato sódico saturado (2x10 ml) y salmuera (15 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó a vacío proporcionando el producto deseado. La 2-bromo-1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona bruta se purificó por cromatografía (gel de sílice). Se obtuvo producto puro por elución con 20-30% de EtOAc/hexano (rendimiento del ~70-75%).

A una disolución con agitación de la N,N-dietil-N-[3-(4-nitrofenoxi)propil]amina (1,2 eq., 2 mmoles) en DMF anhidra (5 ml) se añadió DIEA (3 eq., 6 mmoles), seguido de la lenta adición de la 2-bromo-1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona descrita anteriormente (1,6 mmoles), según el Procedimiento general R2. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a ta hasta que se completó, como se indicó por CCF o HPLC. La mezcla de reacción se diluyó luego con agua fría y el producto se aisló en EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente a vacío proporcionó el producto deseado. La anilina alquilada bruta se usó para la transformación adicional.

A una disolución con agitación de la 1-{4-[2-(4-cloro-fenil)-etoxi]-fenil}-2-[4-(3-dietilamino-propoxi)-fenilamino]-etanona descrita anteriormente (1,6 mmoles) en DCM anhidro (5 ml) a 0°C se añadió TEA (3 eq., 4,8 mmoles), seguido de la lenta adición de cloruro de 3,5,5-trimetilhexanoilo (2 eq., 3,2 mmoles), según el Procedimiento general R3. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 1 h y se dejó que se calentara a ta hasta que se completara, como se indicó por CCF o HPLC. La mezcla de reacción se diluyó luego con agua fría y el producto se aisló en DCM. El disolvente se eliminó a vacío y la amida bruta se usó para la transformación adicional.

A una disolución con agitación de la amida descrita anteriormente (1,6 mmoles) en ácido acético (4 ml) se añadió acetato de amonio (exceso, ~20 eq.), según el Procedimiento general R4. La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió luego a ta y se neutralizó con disolución saturada de bicarbonato sódico. El procesamiento extractivo usual con EtOAc dio el imidazol producto, que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice). Se obtuvo producto puro por elución con 4-6% de MeOH/DCM (rendimiento: 296 mg).

EM m/z valor (M+H)<sup>+</sup>: 617

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,69 (d, 2H), 7,22 (d, 2H), 7,21 (m, 5H), 6,96 (d, 2H), 6,88 (d, 2H), 4,18 (t, 2H), 4,07 (t, 2H), 3,09 (t, 2H), 2,88 (d, 2H), 2,79 (m, 6H), 2,05 (m, 3H), 1,11 (t, 6H), 0,97 (d, 2H), 0,87 (d, 3H), 0,78 (s, 9H) ppm

#### Ejemplo 449

[3-(4-{2-Butil-1-[4-(3-terc-butil-fenoxi)-fenil]-1H-imidazol-4-il}-fenoxi)-propil]-dietil-amina

Se disolvió 3-dietilaminopropanol (20 mmoles, 1 eq) en DCM (25 ml), se añadió TEA (40 mmoles, 2 eq) y la mezcla se enfrió a 0°C. A esta mezcla se añadió lentamente con agitación cloruro de metanosulfonilo (30 mmoles, 1,5 eq) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante una hora y a ta durante otra hora (hasta que la reacción se completó por HPLC). El disolvente se eliminó y se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado. El producto se extrajo con EtOAc (3 x) y se lavó con bicarbonato sódico y agua. El disolvente se eliminó a vacío.

El mesilato de la etapa previa (20 mmoles, 1 eq) se disolvió en DMF anhidra (25 ml) a la que se añadieron 4-hidroxiacetofenona (20 mmoles, 1 eq) y carbonato de potasio (60 mmoles, 3 eq). La mezcla se calentó a reflujo a 85°C durante 18 h (hasta que la reacción se completó por HPLC), tras lo cual se enfrió a ta. A la mezcla se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado, que luego se transfirió a un embudo de decantación. El producto se extrajo con EtOAc y se lavó con bicarbonato sódico y agua. El disolvente se eliminó a vacío y el producto 1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona se purificó por cromatografía ultrarrápida (aumentando el gradiente hasta el 10% de MeOH en DCM). El rendimiento global fue del 60%.

Se disolvió 4-metoxifenol (10 mmoles) en 15 ml de DMF anhidra y se añadió carbonato de potasio (30 mmoles) con agitación a ta. A esta mezcla se añadió 4-fluoronitrobenzoceno (10 mmoles), que se calentó luego a reflujo a 80°C durante 18 h. La reacción se inactivó con 30 ml de agua y 30 ml de bicarbonato sódico, se extrajo con EtOAc (3x50 ml) y se lavó con bicarbonato sódico y agua. La fase de EtOAc se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, tras lo cual el disolvente se eliminó a vacío.

El producto intermedio de nitro (10 mmoles) obtenido anteriormente se disolvió en EtOH (30 ml) y se hidrogenó en presencia de 10% de Pd/C (10 mg) hasta que se completó, como se indicó por CCF o HPLC, según el Procedimiento general H. La mezcla de reacción se filtró luego para eliminar el catalizador. El disolvente se eliminó a vacío proporcionando la 4-(3-terc-butil-fenoxi)anilina deseada, que se usó directamente para la transformación adicional sin más purificación (rendimiento del 80%).

A una disolución con agitación de 1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona (2 mmoles) en MeOH anhidro (6 ml) a 0°C se añadió tribromhidrato de pirrolidona (1,2 eq), según el Procedimiento general R1. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 1 h y se dejó que se calentara a ta hasta que se completara, como se indicó por CCF o HPLC. El disolvente se eliminó luego a vacío y la 2-bromo-1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona bruta se usó para la transformación adicional.

5 A una disolución de 4-(3-terc-butil-fenoxi)anilina (1 eq, 2 mmoles) en DMF anhidra (6 ml) se añadió DIEA (3 eq, 6 mmoles), seguido de la adición de la 2-bromo-1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona descrita anteriormente (2 mmoles), según el Procedimiento general R2. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a ta hasta que se completó, como se indicó por CCF o HPLC. La mezcla de reacción se diluyó luego con agua fría y el producto se aisló en EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente a vacío proporcionó el producto deseado. La anilina alquilada bruta se purificó por cromatografía (gel de sílice). Se obtuvo producto puro por elución con 2-4% de MeOH/DCM (rendimiento del 51%).

10 A una disolución con agitación de la anilina alquilada descrita anteriormente (1 mmol) en DCM anhidro (4 ml) a 0°C se añadió TEA (3 eq, 3 mmoles), seguido de una lenta adición de cloruro de valerilo (3 eq, 3 mmoles), según el Procedimiento general R3. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 1 h y se dejó que se calentara a ta hasta que se completara, como se indicó por CCF o HPLC. El disolvente se eliminó a vacío y la amida bruta se usó para la transformación adicional.

15 A una disolución con agitación de la amida descrita anteriormente (1 mmol) en ácido acético (4 ml) se añadió acetato de amonio (20 eq), según el Procedimiento general R4. La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió luego a ta y se neutralizó con disolución saturada de bicarbonato sódico. El procesamiento extractivo usual con EtOAc dio el imidazol producto, que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice). Se obtuvo producto puro por elución con 4-6% de MeOH/DCM (rendimiento de 177 mg).

EM m/z 555 (M+H)<sup>+</sup>:

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,7 (d, 2H), 7,3 (m, 4H), 7,1-7,2 (m, 5H), 6,9 (d, 2H), 4,0 (t, 2H), 2,8-3,0 (m, 8H), 2,0 (m, 2H), 1,6 (m, 2H), 1,4(m, 2H), 1,2 (15H), 0,8 (t, 3H) ppm

#### Ejemplo 450

{3-[4-(4-[2-(4-Cloro-fenil)-etoxi]-fenil)-2-metoximetil-imidazol-1-il]-fenoxi]-propil}-dietil-amina

25 A una disolución con agitación de 4-fluoronitrobenzono (2,0 mmoles) en THF anhidro (5 ml) a 0°C se añadió gota a gota una disolución 1 M de un dietilaminopropóxido de potasio (2,2 mmoles) en THF y bajo una corriente de nitrógeno, según el Procedimiento general L1. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h y se dejó que se calentara a ta hasta que se completara, como se indicó por CCF o HPLC. La mezcla de reacción se trató luego con H<sub>2</sub>O fría (15 ml) y se extrajo con EtOAc (2x15 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente a vacío proporcionó el 4-alcoxinitrobenzono deseado. El producto bruto se usó directamente para la transformación adicional.

30 La N,N-dietil-N-[3-(4-nitrofenoxi)propil]amina (2 mmoles) obtenida anteriormente se disolvió en MeOH (10 ml) y se hidrogenó en presencia de 10% de Pd/C (10 mg) hasta que se completó, como se indicó por CCF o HPLC, según el Procedimiento general H. La mezcla de reacción se filtró luego para eliminar el catalizador. El disolvente se eliminó a vacío proporcionando la 4-alcoxianilina deseada, que se usó directamente para la transformación adicional sin más purificación.

35 A una disolución con agitación de 4'-hidroxiacetofenona (2,2 mmoles) en DMF (5 ml) a ta se añadió carbonato de potasio sólido (9,0 mmoles). A la mezcla de reacción se añadió mesilato de 4-clorofenilato (2,0 mmoles) y se calentó a 80°C hasta que se completó según el Procedimiento general Q1, como se indicó por CCF o HPLC. Después de enfriarse a ta, la mezcla de reacción se inactivó usando agua fría (20 ml) y el producto se aisló en EtOAc (2x20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato sódico saturado (2x10 ml), agua (2x10 ml) y salmuera (15 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó a vacío proporcionando la 1-{4-[2-(4-clorofenil)etoxi]fenil}etanona deseada. La acetofenona alquilada bruta se usó para la transformación adicional.

45 A una disolución con agitación de la 1-{4-[2-(4-clorofenil)etoxi]fenil}etanona (2 mmoles en MeOH anhidro (5 ml) a 0°C se añadió tribromhidrato de pirrolidona (1,2 eq., 2,2 mmoles), según el Procedimiento general R1. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 1 h y se dejó que se calentara a ta hasta que se completara, como se indicó por CCF o HPLC. El disolvente se eliminó luego a vacío y el residuo se trató con bicarbonato sódico saturado. La fase acuosa se vertió en EtOAc (20 ml) y el producto se aisló en EtOAc (2x20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato sódico saturado (2x10 ml) y salmuera (15 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó a vacío proporcionando el producto deseado. La 2-bromo-1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona bruta se purificó por cromatografía (gel de sílice). Se obtuvo producto puro por elución con 20-30% de EtOAc/hexano (rendimiento del ~70-75%).

55 A una disolución con agitación de la N,N-dietil-N-[3-(4-nitrofenoxi)propil]amina (1,2 eq., 2 mmoles) en DMF anhidra (5 ml) se añadió DIEA (3 eq., 6 mmoles), seguido de la lenta adición de la 2-bromo-1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona descrita anteriormente (1,6 mmoles), según el Procedimiento general R2. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a ta hasta que se completó, como se indicó por CCF o HPLC. La mezcla de reacción se diluyó luego con agua fría y el producto se aisló en EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente a vacío proporcionó el

producto deseado. La anilina alquilada bruta se usó para la transformación adicional.

5 A una disolución con agitación de 1-{4-[2-(4-cloro-fenil)-etoxi]-fenil}-2-[4-(3-dietilamino-propoxi)-fenilamino]-etanona descrita anteriormente (1,6 mmoles) en DCM anhidro (5 ml) a 0°C se añadió TEA (3 eq., 4,8 mmoles), seguido de la lenta adición de cloruro de metoxiacetilo (2 eq., 3,2 mmoles), según el Procedimiento general R3. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 1 h y se dejó que se calentara a ta hasta que se completara, como se indicó por CCF o HPLC. La mezcla de reacción se diluyó luego con agua fría y el producto se aisló en DCM. El disolvente se eliminó a vacío y la amida bruta se usó para la transformación adicional.

10 A una disolución con agitación de la amida descrita anteriormente (1,6 mmoles) en ácido acético (4 ml) se añadió acetato de amonio (exceso, ~20 eq.), según el Procedimiento general R4. La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió luego a ta y se neutralizó con disolución saturada de bicarbonato sódico. El procesamiento extractivo usual con EtOAc dio el imidazol producto, que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice). Se obtuvo producto puro por elución con 4-6% de MeOH/DCM (rendimiento: 265 mg).

EM m/z 549 (M+H)<sup>+</sup>:

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,72 (d, 2H), 7,37 (d, 2H), 7,48 (m, 5H), 6,98 (d, 2H), 6,85 (d, 2H), 4,41 (s, 2H), 4,18 (t, 2H), 4,07 (t, 2H), 3,45 (s, 3H), 3,06 (t, 2H), 2,86 (m, 6H), 2,08 (m, 2H), 1,17 (t, 6H) ppm

### Ejemplo 451

(3-{4-[4-{4-[2-(4-Cloro-fenil)-etoxil-fenil]-2-(1-etil-propil)-imidazol-1-il]-fenoxi}-propil]-dietil-amina

20 A una disolución con agitación de 4-fluoronitrobenzoceno (2,0 mmoles) en THF anhidro (5 ml) a 0°C se añadió gota a gota una disolución 1 M de un dietilaminopropóxido de potasio (2,2 mmoles) en THF y bajo una corriente de nitrógeno, según el Procedimiento general L1. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h y se dejó que se calentara a ta hasta que se completara, como se indicó por CCF o HPLC. La mezcla de reacción se trató luego con H<sub>2</sub>O fría (15 ml) y se extrajo con EtOAc (2x15 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente a vacío proporcionó el 4-alcoxinitrobenzoceno deseado. El producto bruto se usó directamente para la transformación adicional.

25 La N,N-dietil-N-[3-(4-nitrofenoxi)propil]amina (2 mmoles) obtenida anteriormente se disolvió en MeOH (10 ml) y se hidrogenó en presencia de 10% de Pd/C (10 mg) hasta que se completó, como se indicó por CCF o HPLC, según el Procedimiento general H. La mezcla de reacción se filtró luego para eliminar el catalizador. El disolvente se eliminó a vacío proporcionando la 4-alcoxianilina deseada, que se usó directamente para la transformación adicional sin más purificación.

30 A una disolución con agitación de 4'-hidroxiacetofenona (2,2 mmoles) en DMF (5 ml) a ta se añadió carbonato de potasio sólido (9,0 mmoles). A la mezcla de reacción se añadió mesilato de 4-clorofenetilo (2,0 mmoles) y se calentó a 80°C hasta que se completó, según el Procedimiento general Q1, como se indicó por CCF o HPLC. Después de enfriarse a ta, la mezcla de reacción se inactivó usando agua fría (20 ml) y el producto se aisló en EtOAc (2x20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato sódico saturado (2x10 ml), agua (2x10 ml) y salmuera (15 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó a vacío proporcionando la 1-{4-[2-(4-clorofenil)etoxi]fenil}etanona deseada. La acetofenona alquilada bruta se usó para la transformación adicional.

40 A una disolución con agitación de la 1-{4-[2-(4-clorofenil)etoxi]fenil}etanona (2 mmoles) en MeOH anhidro (5 ml) a 0°C se añadió tribromhidrato de pirrolidona (1,2 eq., 2,2 mmoles), según el Procedimiento general R1. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 1 h y se dejó que se calentara a ta hasta que se completara, como se indicó por CCF o HPLC. El disolvente se eliminó luego a vacío y el residuo se trató con bicarbonato sódico saturado. La fase acuosa se vertió en EtOAc (20 ml) y el producto se aisló en EtOAc (2x20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato sódico saturado (2x10 ml) y salmuera (15 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó a vacío proporcionando el producto deseado. La 2-bromo-1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona bruta se purificó por cromatografía (gel de sílice). Se obtuvo producto puro por elución con 20-30% de EtOAc/hexano (rendimiento del ~70-75%).

50 A una disolución con agitación de la N,N-dietil-N-[3-(4-nitrofenoxi)propil]amina (1,2 eq., 2 mmoles) en DMF anhidra (5 ml) se añadió DIEA (3 eq., 6 mmoles), seguido de la lenta adición de la 2-bromo-1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona descrita anteriormente (1,6 mmoles), según el Procedimiento general R2. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a ta hasta que se completó, como se indicó por CCF o HPLC. La mezcla de reacción se diluyó luego con agua fría y el producto se aisló en EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente a vacío proporcionó el producto deseado. La anilina alquilada bruta se usó para la transformación adicional.

55 A una disolución con agitación de 1-{4-[2-(4-cloro-fenil)-etoxi]-fenil}-2-[4-(3-dietilamino-propoxi)-fenilamino]-etanona descrita anteriormente (1,6 mmoles) en DCM anhidro (5 ml) a 0°C se añadió TEA (3 eq., 4,8 mmoles), seguido de la lenta adición de cloruro de 2-etilbutirilo (2 eq., 3,2 mmoles), según el Procedimiento general R3. La mezcla de

reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 1 h y se dejó que se calentara a ta hasta que se completara, como se indicó por CCF o HPLC. La mezcla de reacción se diluyó luego con agua fría y el producto se aisló en DCM. El disolvente se eliminó a vacío y la amida bruta se usó para la transformación adicional.

- 5 A una disolución con agitación de la amida descrita anteriormente (1,6 mmoles) en ácido acético (4 ml) se añadió acetato de amonio (exceso, ~20 eq.), según el Procedimiento general R4. La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió luego a ta y se neutralizó con disolución saturada de bicarbonato sódico. El procesamiento extractivo usual con EtOAc dio el imidazol producto, que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice). Se obtuvo producto puro por elución con 4-6% de MeOH/DCM (rendimiento: 230 mg).

EM m/z 575 (M+H)<sup>+</sup>:

- 10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,71 (d, 2H), 7,27 (m, 6H), 7,06 (s, 1H), 6,95 (d, 2H), 6,87 (d, 2H), 4,09 (t, 2H), 4,02 (t, 2H), 3,07 (t, 2H), 2,72 (m, 6H), 2,49 (m, 1H), 2,06 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,08 (t, 6H), 0,96 (t, 3H), 0,88 (t, 3H) ppm

#### Ejemplo 452

(3-{4-[4-{2-(4-Cloro-fenil)-etoxi]-fenil}-2-(3-fenoxi-propil)-imidazol-1-il]-fenoxi}-propil)-dietil-amina

- 15 La N,N-dietil-N-[3-(4-nitrofenoxi)propil]amina (2 mmoles) obtenida anteriormente se disolvió en MeOH (10 ml) y se hidrogenó en presencia de 10% de Pd/C (10 mg) hasta que se completó, como se indicó por CCF o HPLC, según el Procedimiento general H. La mezcla de reacción se filtró luego para eliminar el catalizador. El disolvente se eliminó a vacío proporcionando la 4-alcoxi-anilina deseada, que se usó directamente para la transformación adicional sin más purificación.

- 20 A una disolución con agitación de 4'-hidroxiacetofenona (2,2 mmoles) en DMF (5 ml) a ta se añadió carbonato de potasio sólido (9,0 mmoles). A la mezcla de reacción se añadió mesilato de 4-clorofenilo (2,0 mmoles) y se calentó a 80°C hasta que se completó según el Procedimiento general Q1, como se indicó por CCF o HPLC. Después de enfriarse a ta, la mezcla de reacción se inactivó usando agua fría (20 ml) y el producto se aisló en EtOAc (2x20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato sódico saturado (2x10 ml), agua (2x10 ml) y salmuera (15 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó a vacío proporcionando la 1-{4-[2-(4-clorofenil)etoxi]fenil}etanona deseada. La acetofenona alquilada bruta se usó para la transformación adicional.

- 30 A una disolución con agitación de la 1-{4-[2-(4-clorofenil)etoxi]fenil}etanona (2 mmoles) en MeOH anhidro (5 ml) a 0°C se añadió tribromhidrato de pirrolidona (1,2 eq., 2,2 mmoles), según el Procedimiento general R1. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 1 h y se dejó que se calentara a ta hasta que se completara, como se indicó por CCF o HPLC. El disolvente se eliminó luego a vacío y el residuo se trató con bicarbonato sódico saturado. La fase acuosa se vertió en EtOAc (20 ml) y el producto se aisló en EtOAc (2x20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato sódico saturado (2x10 ml) y salmuera (15 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó a vacío proporcionando el producto deseado. La 2-bromo-1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona bruta se purificó por cromatografía (gel de sílice). Se obtuvo producto puro por elución con 20-30% de EtOAc/hexano (rendimiento del ~70-75%).

- 40 A una disolución con agitación de la N,N-dietil-N-[3-(4-nitrofenoxi)propil]amina (1,2 eq., 2 mmoles) en DMF anhidra (5 ml) se añadió DIEA (3 eq., 6 mmoles), seguido de la lenta adición de la 2-bromo-1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona descrita anteriormente (1,6 mmoles), según el Procedimiento general R2. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a ta hasta que se completó, como se indicó por CCF o HPLC. La mezcla de reacción se diluyó luego con agua fría y el producto se aisló en EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente a vacío proporcionó el producto deseado. La anilina alquilada bruta se usó para la transformación adicional.

- 45 A una disolución con agitación de 1-{4-[2-(4-cloro-fenil)-etoxi]-fenil}-2-[4-(3-dietilamino-propoxi)-fenilamino]-etanona descrita anteriormente (1,6 mmoles) en DCM anhidro (5 ml) a 0°C se añadió TEA (3 eq., 4,8 mmoles), seguido de la lenta adición de cloruro de 4-fenoxibutirilo (2 eq., 3,2 mmoles), según el Procedimiento general R3. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 1 h y se dejó que se calentara a ta hasta que se completara, como se indicó por CCF o HPLC. La mezcla de reacción se diluyó luego con agua fría y el producto se aisló en DCM. El disolvente se eliminó a vacío y la amida bruta se usó para la transformación adicional.

- 50 A una disolución con agitación de la amida descrita anteriormente (1,6 mmoles) en ácido acético (4 ml) se añadió acetato de amonio (exceso, ~20 eq.), según el Procedimiento general R4. La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió luego a ta y se neutralizó con disolución saturada de bicarbonato sódico. El procesamiento extractivo usual con EtOAc dio el imidazol producto, que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice). Se obtuvo producto puro por elución con 4-6% de MeOH/DCM (rendimiento: 250 mg).

- 55 EM m/z 638 (M+H)<sup>+</sup>:

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,69 (d, 2H), 7,23-7,25 (m, 8H), 7,12 (s, 1H), 6,92 (m 5H), 6,81 (d, 2H), 4,18 (t, 2H), 4,09 (t, 2H), 3,95 (t, 2H), 3,07 (t, 2H), 2,85 (m, 8H), 2,22 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,20 (t, 6H) ppm

#### Ejemplo 453

(3-{4-[4-{4-[2-(4-Cloro-fenil)-etoxi]-fenil}-2-(1-propil-butil)-imidazol-1-il]-fenoxi}-propil)-dietil-amina

5 A una disolución con agitación de 4-fluoronitrobenceno (2,0 mmoles) en THF anhidro (5 ml) a 0°C se añadió gota a gota una disolución 1 M de un dietilaminopropóxido de potasio (2,2 mmoles) en THF y bajo una corriente de nitrógeno, según el Procedimiento general L1. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h y se dejó que se calentara a ta hasta que se completara, como se indicó por CCF o HPLC. La mezcla de reacción se trató luego con H<sub>2</sub>O fría (15 ml) y se extrajo con EtOAc (2x15 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente a vacío proporcionó el 4-alcoxinitrobenceno deseado. El producto bruto se usó directamente para la transformación adicional.

10 La N,N-dietil-N-[3-(4-nitrofenoxi)propil]amina (2 mmoles) obtenida anteriormente se disolvió en MeOH (10 ml) y se hidrógeno en presencia de 10% de Pd/C (10 mg) hasta que se completó, como se indicó por CCF o HPLC, según el Procedimiento general H. La mezcla de reacción se filtró luego para eliminar el catalizador. El disolvente se eliminó a vacío proporcionando la 4-alcoxianilina deseada, que se usó directamente para la transformación adicional sin más purificación.

15 A una disolución con agitación de 4'-hidroxiacetofenona (2,2 mmoles) en DMF (5 ml) a ta se añadió carbonato de potasio sólido (9,0 mmoles). A la mezcla de reacción se añadió mesilato de 4-clorofenilo (2,0 mmoles) y se calentó a 80°C hasta que se completó según el Procedimiento general Q1, como se indicó por CCF o HPLC. Después de enfriarse a ta, la mezcla de reacción se inactivó usando agua fría (20 ml) y el producto se aisló en EtOAc (2x20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato sódico saturado (2x10 ml), agua (2x10 ml) y salmuera (15 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó a vacío proporcionando la 1-{4-[2-(4-clorofenil)etoxi]fenil}etanona deseada. La acetofenona alquilada bruta se usó para la transformación adicional.

20 A una disolución con agitación de la 1-{4-[2-(4-clorofenil)etoxi]fenil}etanona (2 mmoles) en MeOH anhidro (5 ml) a 0°C se añadió tribromhidrato de pirrolidona (1,2 eq., 2,2 mmoles), según el Procedimiento general R1. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 1 h y se dejó que se calentara a ta hasta que se completara, como se indicó por CCF o HPLC. El disolvente se eliminó luego a vacío y el residuo se trató con bicarbonato sódico saturado. La fase acuosa se vertió en EtOAc (20 ml) y el producto se aisló en EtOAc (2x20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato sódico saturado (2x10 ml) y salmuera (15 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó a vacío proporcionando el producto deseado. La 2-bromo-1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona bruta se purificó por cromatografía (gel de sílice). Se obtuvo producto puro por elución con 20-30% de EtOAc/hexano (rendimiento del ~70-75%).

25 A una disolución con agitación de la N,N-dietil-N-[3-(4-nitrofenoxi)propil]amina (1,2 eq., 2 mmoles) en DMF anhidra (5 ml) se añadió DIEA (3 eq., 6 mmoles), seguido de la lenta adición de la 2-bromo-1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona descrita anteriormente (1,6 mmoles), según el Procedimiento general R2. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a ta hasta que se completó, como se indicó por CCF o HPLC. La mezcla de reacción se diluyó luego con agua fría y el producto se aisló en EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente a vacío proporcionó el producto deseado. La anilina alquilada bruta se usó para la transformación adicional.

30 A una disolución con agitación de 1-{4-[2-(4-cloro-fenil)-etoxi]-fenil}-2-[4-(3-dietilamino-propoxi)-fenilamino]-etanona descrita anteriormente (1,6 mmoles) en DCM anhidro (5 ml) a 0°C se añadió TEA (3 eq., 4,8 mmoles), seguido de la lenta adición de cloruro de 2-N-propil-N-valerilo (2 eq., 3,2 mmoles), según el Procedimiento general R3. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 1 h y se dejó que se calentara a ta hasta que se completara, como se indicó por CCF o HPLC. La mezcla de reacción se diluyó luego con agua fría y el producto se aisló en DCM. El disolvente se eliminó a vacío y la amida bruta se usó para la transformación adicional.

35 A una disolución con agitación de la amida descrita anteriormente (1,6 mmoles) en ácido acético (4 ml) se añadió acetato de amonio (exceso, ~20 eq.), según el Procedimiento general R4. La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió luego a ta y se neutralizó con disolución saturada de bicarbonato sódico. El procesamiento extractivo usual con EtOAc dio el imidazol producto, que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice). Se obtuvo producto puro por elución con 4-6% de MeOH/DCM (rendimiento: 288 mg).

40 EM m/z 602 (M+H)<sup>+</sup>:

45 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,69 (d, 2H), 7,23-7,25 (m, 6H), 7,04 (s, 1H), 6,97 (d, 2H), 6,87 (d, 2H), 4,18 (t, 2H), 4,09 (t, 2H), 3,06 (t, 2H), 2,87 (m, 6H), 2,63 (m, 1H), 2,13 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 1,54 (m, 2H), 1,17 (t, 10H), 0,89 (t, 6H) ppm

#### Ejemplo 454

{3-[4-(2-(4-Cloro-fenoximetil)-4-{4-[2-(4-cloro-fenil)-etoxi]-fenil}-imidazol-1-il)-fenoxi]-propil]-dietil-amina

A una disolución con agitación de 4-fluoronitrobenceno (2,0 mmoles) en THF anhidro (5 ml) a 0°C se añadió gota a gota una disolución 1 M de un dietilaminopropóxido de potasio (2,2 mmoles) en THF y bajo una corriente de nitrógeno, según el Procedimiento general L1. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h y se dejó que se calentara a ta hasta que se completara, como se indicó por CCF o HPLC. La mezcla de reacción se trató luego con H<sub>2</sub>O fría (15 ml) y se extrajo con EtOAc (2x15 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente a vacío proporcionó el 4-alcoxinitrobenceno deseado. El producto bruto se usó directamente para la transformación adicional.

La N,N-dietil-N-[3-(4-nitrofenoxi)propil]amina (2 mmoles) obtenida anteriormente se disolvió en MeOH (10 ml) y se hidrogenó en presencia de 10% de Pd/C (10 mg) hasta que se completó, como se indicó por CCF o HPLC, según el Procedimiento general H. La mezcla de reacción se filtró luego para eliminar el catalizador. El disolvente se eliminó a vacío proporcionando la 4-alcoxianilina deseada, que se usó directamente para la transformación adicional sin más purificación.

A una disolución con agitación de 4'-hidroxiacetofenona (2,2 mmoles) en DMF (5 ml) a ta se añadió carbonato de potasio sólido (9,0 mmoles). A la mezcla de reacción se añadió mesilato de 4-clorofenilo (2,0 mmoles) y se calentó a 80°C hasta que se completó según el Procedimiento general Q1, como se indicó por CCF o HPLC. Después de enfriarse a ta, la mezcla de reacción se inactivó usando agua fría (20 ml) y el producto se aisló en EtOAc (2x20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato sódico saturado (2x10 ml), agua (2x10 ml) y salmuera (15 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó a vacío proporcionando la 1-{4-[2-(4-clorofenil)etoxi]fenil}etanona deseada. La acetofenona alquilada bruta se usó para la transformación adicional.

A una disolución con agitación de la 1-{4-[2-(4-clorofenil)etoxi]fenil}etanona (2 mmoles) en MeOH anhidro (5 ml) a 0°C se añadió tribromhidrato de pirrolidona (1,2 eq., 2,2 mmoles), según el Procedimiento general R1. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 1 h y se dejó que se calentara a ta hasta que se completara, como se indicó por CCF o HPLC. El disolvente se eliminó luego a vacío y el residuo se trató con bicarbonato sódico saturado. La fase acuosa se vertió en EtOAc (20 ml) y el producto se aisló en EtOAc (2x20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato sódico saturado (2x10 ml) y salmuera (15 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó a vacío proporcionando el producto deseado. La 2-bromo-1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona bruta se purificó por cromatografía (gel de sílice). Se obtuvo producto puro por elución con 20-30% de EtOAc/hexano (rendimiento del ~70-75%).

A una disolución con agitación de la N,N-dietil-N-[3-(4-nitrofenoxi)propil]amina (1,2 eq., 2 mmoles) en DMF anhidra (5 ml) se añadió DIEA (3 eq., 6 mmoles), seguido de la lenta adición de la 2-bromo-1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona descrita anteriormente (1,6 mmoles), según el Procedimiento general R2. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a ta hasta que se completó, como se indicó por CCF o HPLC. La mezcla de reacción se diluyó luego con agua fría y el producto se aisló en EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente a vacío proporcionó el producto deseado. La anilina alquilada bruta se usó para la transformación adicional.

A una disolución con agitación de 1-{4-[2-(4-cloro-fenil)-etoxi]-fenil}-2-[4-(3-dietilamino-propoxi)-fenilamino]-etanona descrita anteriormente (1,6 mmoles) en DCM anhidro (5 ml) a 0°C se añadió TEA (3 eq., 4,8 mmoles), seguido de la lenta adición de cloruro de 4-clorofenoxiacetilo (2 eq., 3,2 mmoles), según el Procedimiento general R3. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 1 h y se dejó que se calentara a ta hasta que se completara, como se indicó por CCF o HPLC. La mezcla de reacción se diluyó luego con agua fría y el producto se aisló en DCM. El disolvente se eliminó a vacío y la amida bruta se usó para la transformación adicional.

A una disolución con agitación de la amida descrita anteriormente (1,6 mmoles) en ácido acético (4 ml) se añadió acetato de amonio (exceso, ~20 eq.), según el Procedimiento general R4. La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió luego a ta y se neutralizó con disolución saturada de bicarbonato sódico. El procesamiento extractivo usual con EtOAc dio el imidazol producto, que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice). Se obtuvo producto puro por elución con 4-6% de MeOH/DCM (rendimiento: 250 mg).

EM m/z 644 (M+H)<sup>+</sup>:

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,72 (d, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,23-7,25 (m, 4H), 7,23 (m, 4H), 6,91 (m, 5H), 4,95 (s, 2H), 4,17 (t, 2H), 4,05 (t, 2H), 3,07 (m, 8H), 2,21 (m, 2H), 1,27 (t, 6H) ppm

#### Ejemplo 455

{3-[4-(2-Benciloximetil)-4-{4-[2-(4-cloro-fenil)-etoxi]-fenil}-imidazol-1-il)-fenoxi]-propil]-dietil-amina

A una disolución con agitación de 4-fluoronitrobenceno (2,0 mmoles) en THF anhidro (5 ml) a 0°C se añadió gota a gota una disolución 1 M de un dietilaminopropóxido de potasio (2,2 mmoles) en THF y bajo una corriente de nitrógeno, según el Procedimiento general L1. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h y se dejó que se

calentara a ta hasta que se completara, como se indicó por CCF o HPLC. La mezcla de reacción se trató luego con H<sub>2</sub>O fría (15 ml) y se extrajo con EtOAc (2x15 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente a vacío proporcionó el 4-alcoxinitrobenzeno deseado. El producto bruto se usó directamente para la transformación adicional.

5 La N,N-dietil-N-[3-(4-nitrofenoxi)propil]amina (2 mmoles) obtenida anteriormente se disolvió en MeOH (10 ml) y se hidrogenó en presencia de 10% de Pd/C (10 mg) hasta que se completó, como se indicó por CCF o HPLC, según el Procedimiento general H. La mezcla de reacción se filtró luego para eliminar el catalizador. El disolvente se eliminó a vacío proporcionando la 4-alcoxianilina deseada, que se usó directamente para la transformación adicional sin más purificación.

10 A una disolución con agitación de 4'-hidroxiacetofenona (2,2 mmoles) en DMF (5 ml) a ta se añadió carbonato de potasio sólido (9,0 mmoles). A la mezcla de reacción se añadió mesilato de 4-clorofenilo (2,0 mmoles) y se calentó a 80°C hasta que se completó según el Procedimiento general Q1, como se indicó por CCF o HPLC. Después de enfriarse a ta, la mezcla de reacción se inactivó usando agua fría (20 ml) y el producto se aisló en EtOAc (2x20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato sódico saturado (2x10 ml), agua (2x10 ml) y salmuera (15 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó a vacío proporcionando la 1-{4-[2-(4-clorofenil)etoxi]fenil}etanona deseada. La acetofenona alquilada bruta se usó para la transformación adicional.

A una disolución con agitación de la 1-{4-[2-(4-clorofenil)etoxi]fenil}etanona (2 mmoles) en MeOH anhidro (5 ml) a 0°C se añadió tribromhidrato de pirrolidona (1,2 eq., 2,2 mmoles), según el Procedimiento general R1. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 1 h y se dejó que se calentara a ta hasta que se completara, como se indicó por CCF o HPLC. El disolvente se eliminó luego a vacío y el residuo se trató con bicarbonato sódico saturado. La fase acuosa se vertió en EtOAc (20 ml) y el producto se aisló en EtOAc (2x20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato sódico saturado (2x10 ml) y salmuera (15 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó a vacío proporcionando el producto deseado. La 2-bromo-1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona bruta se purificó por cromatografía (gel de sílice). Se obtuvo producto puro por elución con 20-30% de EtOAc/hexano (rendimiento del ~70-75%).

A una disolución con agitación de la N,N-dietil-N-[3-(4-nitrofenoxi)propil]amina (1,2 eq., 2 mmoles) en DMF anhidra (5 ml) se añadió DIEA (3 eq., 6 mmoles), seguido de la lenta adición de la 2-bromo-1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona descrita anteriormente (1,6 mmoles), según el Procedimiento general R2. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a ta hasta que se completó, como se indicó por CCF o HPLC. La mezcla de reacción se diluyó luego con agua fría y el producto se aisló en EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente a vacío proporcionó el producto deseado. La anilina alquilada bruta se usó para la transformación adicional.

A una disolución con agitación de 1-{4-[2-(4-cloro-fenil)-etoxi]-fenil}-2-[4-(3-dietilamino-propoxi)-fenilamino]-etanona descrita anteriormente (1,6 mmoles) en DCM anhidro (5 ml) a 0°C se añadió TEA (3 eq., 4,8 mmoles), seguido de la lenta adición de cloruro de benciloxiacetilo (2 eq., 3,2 mmoles), según el Procedimiento general R3. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 1 h y se dejó que se calentara a ta hasta que se completara, como se indicó por CCF o HPLC. La mezcla de reacción se diluyó luego con agua fría y el producto se aisló en DCM. El disolvente se eliminó a vacío y la amida bruta se usó para la transformación adicional.

40 A una disolución con agitación de la amida descrita anteriormente (1,6 mmoles) en ácido acético (4 ml) se añadió acetato de amonio (exceso, ~20 eq.), según el Procedimiento general R4. La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió luego a ta y se neutralizó con disolución saturada de bicarbonato sódico. El procesamiento extractivo usual con EtOAc dio el imidazol producto, que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice). Se obtuvo producto puro por elución con 4-6% de MeOH/DCM (rendimiento: 350 mg).

45 EM m/z 624 (M+H)<sup>+</sup>:

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,71 (d, 2H), 7,68 (d, 2H), 7,31 (m, 7H), 7,25 (d, 2H), 7,21 (s, 1H), 6,94 (d, 2H), 6,89 (d, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,15 (t, 2H), 4,08 (t, 2H), 3,11 (t, 2H), 2,89 (m, 6H), 2,18 (m, 2H), 1,35 (t, 6H) ppm

#### Ejemplo 456

{3-[4-(4-[4-[2-(4-Cloro-fenil)-etoxi]-fenil]-2-isobutil-5-metil-imidazol-1-il)-fenoxi]-propil}-dietil-amina

50 A una disolución con agitación de 1-{4-[2-(4-cloro-fenil)-etoxi]fenil}-propan-1-ona (1,0 mmol) en dioxano (10,0 ml) a ta se añadió perbromuro de bromuro de piridinio (1,1 eq). La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a ta hasta que se completó, como se indicó por CCF. La mezcla se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con H<sub>2</sub>O (2x50 ml), salmuera (30 ml) y se secó con sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó luego a vacío dando un sólido blanco. La alfa-bromocetona se usó para la transformación adicional sin más purificación.

55 Una disolución de la alfa-bromocetona anterior (1,0 eq), N,N-dietil-N-[3-(4-nitrofenoxi)propil]amina (1,0 eq) y DIEA (1,5 eq) en DMF anhidra (10 ml) se agitó bajo nitrógeno a ta hasta que se completó, como se indicó por HPLC. La

mezcla de reacción se diluyó luego con H<sub>2</sub>O fría y el producto se aisló en Et<sub>2</sub>O. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. El disolvente se eliminó a vacío proporcionando el producto deseado. La anilina alquilada bruta se purificó por cromatografía (gel de sílice). Se obtuvo producto puro por elución con 2-7% de MeOH/DCM (rendimiento del ~55%).

5 A una disolución con agitación de la anilina alquilada descrita anteriormente (0,55 mmoles) en THF anhidro (5 ml) a 0°C se añadió TEA (3,0 mmoles), seguido de la lenta adición de cloruro de isovalerilo (5,0 mmoles), según el Procedimiento general R3. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 1 h y se dejó que se calentara a temperatura ambiente hasta que se completara, como se indicó por HPLC. El disolvente se eliminó a vacío y la amida bruta se usó para la transformación adicional.

10 A una disolución con agitación de la amida descrita anteriormente (0,55 mmoles) en ácido acético (2 ml) se añadió acetato de amonio (exceso, ~20 eq.), según el Procedimiento general R4. La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió luego y se neutralizó con disolución saturada de bicarbonato sódico. El procesamiento extractivo usual con EtOAc dio el imidazol producto (rendimiento de 190 mg)

EM m/z 574 (M+H)<sup>+</sup>:

#### 15 **Ejemplo 457**

{3-[4-(4-{4-[2-(4-Cloro-fenil)-etoxi]-fenil}-2-isobutil-5-propil-imidazol-1-il)-fenoxi]-propil}-dietil-amina

A una disolución con agitación de 1-{4-[2-(4-cloro-fenil)-etoxi]fenil}-pentan-1-ona (1,0 mmol) en dioxano (10,0 ml) a ta se añadió perbromuro de bromuro de piridinio (1,1 eq.). La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a ta hasta que se completó, como se indicó por CCF. La mezcla se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con H<sub>2</sub>O (2x50 ml), salmuera (30 ml) y se secó con sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó luego a vacío dando un sólido blanco. La alfa-bromofenona se usó para la transformación adicional.

Una disolución de la alfa-bromofenona anterior (1,0 eq), N,N-dietil-N-[3-(4-nitrofenoxi)propil]amina (1,0 eq) y DIEA (1,5 eq) en DMF anhidra (10 ml) se agitó bajo nitrógeno a ta hasta que se completó, como se indicó por HPLC. La mezcla de reacción se diluyó luego con H<sub>2</sub>O fría y el producto se aisló en Et<sub>2</sub>O. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. El disolvente se eliminó a vacío proporcionando el producto deseado. La anilina alquilada bruta se purificó por cromatografía (gel de sílice). Se obtuvo producto puro por elución con 2-5% de MeOH/DCM (rendimiento del ~50%).

A una disolución con agitación de la anilina alquilada descrita anteriormente (0,48 mmoles) en THF anhidro (5 ml) a 0°C se añadió DMAP (0,25 eq), seguido de la lenta adición de cloruro de isovalerilo (5,0 mmoles), según el Procedimiento general R3. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 1 h y se dejó que se calentara a temperatura ambiente hasta que se completara, como se indicó por HPLC. El disolvente se eliminó a vacío y la amida bruta se usó para la transformación adicional.

A una disolución con agitación de la amida descrita anteriormente (0,48 mmoles) en ácido acético (2 ml) se añadió acetato de amonio (exceso, ~20 eq.), según el Procedimiento general R4. La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió luego y se neutralizó con disolución saturada de bicarbonato sódico. El procesamiento extractivo usual con EtOAc dio el imidazol producto (rendimiento de 180 mg).

EM m/z 602 (M+H)<sup>+</sup>:

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,58 (d, 2H), 7,28 (d, 2H), 7,21 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 6,98 (d, 2H), 6,91 (d, 2H), 4,17 (t, 2H), 4,08 (t, 2H), 3,07 (t, 2H), 2,6 (t, 2H), 2,57 (q, 6H), 2,47 (t, 4H), 2,36 (d, 2H), 2,0 (m, 3H), 1,3 (m, 2H), 1,05 (t, 6H), 0,82 (d, 6H), 0,72 (t, 3, H) ppm.

#### **Ejemplo 458**

{3-[4-(5-Butil-4-{4-[2-(4-cloro-fenil)-etoxi]-fenil}-2-isobutil-imidazol-1-il)-fenoxi]-propil}-dietil-amina

A una disolución con agitación de 1-{4-[2-(4-cloro-fenil)-etoxi]fenil}-hexan-1-ona (0,785 mmoles) en dioxano (10,0 ml) a ta se añadió perbromuro de bromuro de piridinio (1,1 eq). La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a ta hasta que se completó, como se indicó por CCF. La mezcla se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con H<sub>2</sub>O (2x50 ml), salmuera (30 ml) y se secó con sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó luego a vacío dando un sólido blanco. La alfa-bromofenona se usó para la transformación adicional.

Una disolución de la alfa-bromofenona anterior (1,0 eq), N,N-dietil-N-[3-(4-nitrofenoxi)propil]amina (1,0 eq) y DIEA (1,5 eq) en DMF anhidra (10 ml) se agitó bajo nitrógeno a ta durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó luego con H<sub>2</sub>O fría y el producto se aisló en Et<sub>2</sub>O. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente a vacío proporcionó el producto deseado. La anilina alquilada bruta se purificó por cromatografía (gel de sílice). Se obtuvo producto puro por elución con 2-7% de MeOH/DCM (rendimiento del ~47%).

5 A una disolución con agitación de la anilina alquilada descrita anteriormente (0,31 mmoles) en THF anhidro (5 ml) a 0°C se añadió DMAP (0,25 eq), seguido de la lenta adición de cloruro de isovalerilo (5,0 mmoles), según el Procedimiento general R3. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 1 h y se dejó que se calentara a temperatura ambiente hasta que se completara, como se indicó por HPLC. El disolvente se eliminó a vacío y la amida bruta se usó para la transformación adicional.

10 A una disolución con agitación de la amida descrita anteriormente (0,31 mmoles) en ácido acético (2 ml) se añadió acetato de amonio (exceso, ~20 eq.), según el Procedimiento general R4. La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió luego y se neutralizó con disolución saturada de bicarbonato sódico. El procesamiento extractivo usual con EtOAc dio el imidazol producto (rendimiento de 108 mg).

10 EM m/z 616 (M+H)<sup>+</sup>:

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,6 (d, 2H), 7,28 (d, 2H), 7,21 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 7,00 (d, 2H), 6,90 (d, 2H), 4,18 (t, 2H), 4,08 (t, 2H), 3,06 (t, 2H), 2,45-2,65 (m, 8H), 2,36 (d, 2H), 2,0 (m, 4H), 0,7-1,3 (m, 18 H) ppm.

### Ejemplo 459

1-4-(3-dietilamino-propoxi)-fenil]-1H-imidazol-2-il]-MeOH

15 A una disolución con agitación de 4-fluoronitrobenzoceno (2,0 mmoles) en THF anhidro (5 ml) a 0°C se añadió gota a gota una disolución 1 M de un dietilaminopropóxido de potasio (2,2 mmoles) en THF y bajo una corriente de nitrógeno, según el Procedimiento general L1. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h y se dejó que se calentara a ta hasta que se completara, como se indicó por CCF o HPLC. La mezcla de reacción se trató luego con H<sub>2</sub>O fría (15 ml) y se extrajo con EtOAc (2x15 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente a vacío proporcionó el 4-alcoxinitrobenzoceno deseado. El producto bruto se usó directamente para la transformación adicional.

20 La N,N-dietil-N-[3-(4-nitrofenoxi)propil]amina (2 mmoles) obtenida anteriormente se disolvió en MeOH (10 ml) y se hidrogenó en presencia de 10% de Pd/C (10 mg) hasta que se completó, como se indicó por CCF o HPLC, según el Procedimiento general H. La mezcla de reacción se filtró luego para eliminar el catalizador. El disolvente se eliminó a vacío proporcionando la 4-alcoxianilina deseada, que se usó directamente para la transformación adicional sin más purificación.

30 A una disolución con agitación de 4'-hidroxiacetofenona (2,2 mmoles) en DMF (5 ml) a ta se añadió carbonato de potasio sólido (9,0 mmoles). A la mezcla de reacción se añadió mesilato de 4-clorofenilo (2,0 mmoles) y se calentó a 80°C hasta que se completó según el Procedimiento general Q1, como se indicó por CCF o HPLC. Después de enfriarse a ta, la mezcla de reacción se inactivó usando agua fría (20 ml) y el producto se aisló en EtOAc (2x20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato sódico saturado (2x10 ml), agua (2x10 ml) y salmuera (15 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó a vacío proporcionando la 1-4-[2-(4-clorofenil)etoxi]fenil]etanona deseada. La acetofenona alquilada bruta se usó para la transformación adicional.

35 A una disolución con agitación de la 1-4-[2-(4-clorofenil)etoxi]fenil]etanona (2 mmoles) en MeOH anhidro (5 ml) a 0°C se añadió tribromhidrato de pirrolidona (1,2 eq., 2,2 mmoles), según el Procedimiento general R1. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 1 h y se dejó que se calentara a ta hasta que se completara, como se indicó por CCF o HPLC. El disolvente se eliminó luego a vacío y el residuo se trató con bicarbonato sódico saturado. La fase acuosa se vertió en EtOAc (20 ml) y el producto se aisló en EtOAc (2x20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato sódico saturado (2x10 ml) y salmuera (15 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó a vacío proporcionando el producto deseado. La 2-bromo-1-4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil]etanona bruta se purificó por cromatografía (gel de sílice). Se obtuvo producto puro por elución con 20-30% de EtOAc/hexano (rendimiento del ~70-75%).

45 A una disolución con agitación de la N,N-dietil-N-[3-(4-nitrofenoxi)propil]amina (1,2 eq., 2 mmoles) en DMF anhidra (5 ml) se añadió DIEA (3 eq., 6 mmoles), seguido de la lenta adición de la 2-bromo-1-4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil]etanona descrita anteriormente (1,6 mmoles), según el Procedimiento general R2. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a ta hasta que se completó, como se indicó por CCF o HPLC. La mezcla de reacción se diluyó luego con agua fría y el producto se aisló en EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente a vacío proporcionó el producto deseado. La anilina alquilada bruta se usó para la transformación adicional.

55 A una disolución con agitación de 1-4-[2-(4-cloro-fenil)-etoxi]-fenil]-2-[4-(3-dietilamino-propoxi)-fenilamino]-etanona descrita anteriormente (1,6 mmoles) en DCM anhidro (5 ml) a 0°C se añadió TEA (3 eq., 4,8 mmoles), seguido de la lenta adición de cloruro de benciloxiacetilo (2 eq., 3,2 mmoles), según el Procedimiento general R3. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 1 h y se dejó que se calentara a ta hasta que se completara, como se indicó por CCF o HPLC. La mezcla de reacción se diluyó luego con agua fría y el producto se aisló en DCM. El disolvente se eliminó a vacío y la amida bruta se usó para la transformación adicional.

5 A una disolución con agitación de la amida descrita anteriormente (1,6 mmoles) en ácido acético (4 ml) se añadió acetato de amonio (exceso, ~20 eq.), según el Procedimiento general R4. La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió luego a ta y se neutralizó con disolución saturada de bicarbonato sódico. El procesamiento extractivo usual con EtOAc dio el imidazol producto, que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice). Se obtuvo producto puro por elución con 4-6% de MeOH/DCM (rendimiento del 30-40%).

10 A una disolución con agitación del imidazol puro (0,48 mmoles) descrito anteriormente se añadió HCl 6 N y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió luego a ta y se neutralizó con disolución 3 N de hidróxido sódico. El procesamiento extractivo usual con EtOAc dio el imidazol producto, que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice). Se obtuvo producto puro por elución con 4-6% de MeOH/DCM (rendimiento: 130 mg).

EM m/z 534 (M+H)<sup>+</sup>:

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,66 (d, 2H), 7,41 (d, 2H), 7,28 (d, 2H), 7,22 (m, 3H), 6,99 (d, 2H), 6,89 (d, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,17 (t, 2H), 4,08 (t, 2H), 3,07 (t, 2H), 2,88 (m, 6H), 2,18 (m, 2H), 1,24 (t, 6H) ppm

### Ejemplo 460

15 Dietil-[3-(4-{2-isobutil-4-[4-(4-fenoxi-benciloxi)-fenil]-imidazol-1-il}-fenoxi)-propil]-amina

20 A una disolución con agitación de N,N-dietil-N-[3-(4-nitrofenoxi)propil]amina (1,0 eq., 2,5 mmoles) en DMF anhidra (20 ml) se añadió DIEA (3 eq), seguido de la lenta adición de la 1-[4-(benciloxi)fenil]-2-bromoetanona (2,5 mmoles). La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a ta hasta que se completó, como se indicó por HPLC. La mezcla de reacción se diluyó luego con H<sub>2</sub>O fría y el producto se aisló en Et<sub>2</sub>O. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente a vacío proporcionó el producto deseado. La anilina alquilada bruta se purificó por cromatografía (gel de sílice). Se obtuvo producto puro por elución con 2-7% de MeOH/DCM (rendimiento del ~30%).

25 A una disolución con agitación de la anilina alquilada descrita anteriormente (0,88 mmoles) en DCM anhidro (10 ml) a 0°C se añadió TEA (3,0 mmoles), seguido de la lenta adición de cloruro de isovalerilo (5,0 eq), según el Procedimiento general R3. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 1 h y se dejó que se calentara a temperatura ambiente hasta que se completara, como se indicó por HPLC. El disolvente se eliminó a vacío y la amida bruta se usó para la transformación adicional.

30 A una disolución con agitación de la amida descrita anteriormente (0,88 mmoles) en ácido acético (2 ml) se añadió acetato de amonio (exceso, ~20 eq.), según el Procedimiento general R4. La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió luego y se neutralizó con disolución saturada de bicarbonato sódico. El procesamiento extractivo usual con EtOAc dio el producto ciclado (bruto - 80%) que se llevó a la siguiente transformación sin purificación.

35 El producto anterior se disolvió en MeOH (20 ml), se añadió Pd/C (100 mg) y la mezcla heterogénea se agitó durante la noche bajo atmósfera de H<sub>2</sub> usando un balón, según el Procedimiento general T2. El Pd/C se eliminó por filtración. El disolvente se eliminó a vacío y el 4-{1-[4-(3-dietilamino-propoxi)-fenil]-2-isobutil-1H-imidazol-4-il}-fenol bruto se usó para la transformación adicional sin purificación.

40 Una disolución con agitación del 4-{1-[4-(3-dietilamino-propoxi)-fenil]-2-isobutil-1H-imidazol-4-il}-fenol (1,0 eq) obtenido anteriormente en DMF anhidra (5,0 ml) se trató con hidruro de sodio sólido (dispersión al 60% en aceite; 1,0 mmol) en porciones. A la mezcla de reacción se añadió el mesilato de (4-fenoxifenil)metanol (1,1 eq), que se agitó a ta durante la noche, según el Procedimiento general T3. A la mezcla de reacción se añadió Et<sub>2</sub>O (30 ml) seguido de H<sub>2</sub>O (10 ml). La fase orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O (2x15 ml) y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se eliminó a vacío. Se obtuvo imidazol puro por elución con cromatografía en 5-10% de MeOH/DCM (rendimiento de 70,0 mg).

EM m/z 604 (M+H)<sup>+</sup>:

45 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,70 (d, 2H), 6,9-7,4 (m, 16H), 5,0 (s, 2H), 4,1 (t, 2H), 3,0 (m, 6H), 2,52 (d), 2,26 (m, 2H), 2,01 (m, 1H), 1,31 (t, 6H), 0,84 (d, 6H) ppm.

### Ejemplo 461

[3-(4-{4-[4-(4-Benciloxi-benciloxi)-fenil]-2-isobutil-imidazol-1-il}-fenoxi)-propil]-dietil-amina

50 A una disolución con agitación de N,N-dietil-N-[3-(4-nitrofenoxi)propil]amina (1,0 eq., 2,5 mmoles) en DMF anhidra (20 ml) se añadió DIEA (3 eq), seguido de la lenta adición de la 1-[4-(benciloxi)fenil]-2-bromoetanona (2,5 mmoles). La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a ta hasta que se completó, como se indicó por HPLC. La mezcla de reacción se diluyó luego con H<sub>2</sub>O fría y el producto se aisló en Et<sub>2</sub>O. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente a vacío proporcionó el producto deseado. La anilina alquilada bruta se purificó por cromatografía (gel de sílice). Se obtuvo producto puro por elución

con 2-7% de MeOH/DCM (rendimiento del ~30%).

5 A una disolución con agitación de la anilina alquilada descrita anteriormente (0,88 mmoles) en DCM anhidro (10 ml) a 0°C se añadió TEA (3,0 mmoles), seguido de la lenta adición de cloruro de isovalerilo (5,0 eq), según el Procedimiento general R3. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 1 h y se dejó que se calentara a temperatura ambiente hasta que se completara, como se indicó por HPLC. El disolvente se eliminó a vacío y la amida bruta se usó para la transformación adicional.

10 A una disolución con agitación de la amida descrita anteriormente (0,88 mmoles) en ácido acético (2 ml) se añadió acetato de amonio (exceso, ~20 eq.), según el Procedimiento general R4. La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió luego y se neutralizó con disolución saturada de bicarbonato sódico. El procesamiento extractivo usual con EtOAc dio el producto ciclado (bruto - 80%) que se llevó a la siguiente transformación sin purificación.

15 El producto anterior se disolvió en MeOH (20 ml), se añadió Pd/C (100 mg) y la mezcla heterogénea se agitó durante la noche bajo atmósfera de H<sub>2</sub> usando un balón, según el Procedimiento general T2. El Pd/C se eliminó por fijación. El disolvente se eliminó a vacío y el 4-{1-[4-(3-dietilamino-propoxi)-fenil]-2-isobutil-1H-imidazol-4-il}-fenol bruto se usó para la transformación adicional sin purificación.

20 Una disolución con agitación de 4-{1-[4-(3-dietilamino-propoxi)-fenil]-2-isobutil-1H-imidazol-4-il}-fenol (1,0 eq) en DMF anhidra (5,0 ml) se trató con hidruro de sodio sólido (dispersión al 60% en aceite; 1,0 mmol) en porciones. A la mezcla de reacción se añadió el mesilato de [4-(benciloxi)fenil]metanol (1,1 eq) y se agitó a ta durante la noche, según el Procedimiento general T3. A la mezcla de reacción se añadió Et<sub>2</sub>O (30 ml) seguido de H<sub>2</sub>O (10 ml). La fase orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O (2x15 ml) y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se eliminó a vacío. Se obtuvo imidazol puro a partir de la cromatografía con 5-10% de MeOH/DCM (rendimiento de 70,0 mg)

EM m/z 618 (M+H)<sup>+</sup>:

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,70 (d, 2H), 7,3-7,45 (m, 7H), 7,21 (d, 2H), 7,1 (s, 1H), 6,9 (m, 6H), 5,07 (s, 2H), 5,00 (s, 2H), 4,1 (t, 2H), 3,0 (m, 6H), 2,52 (d, 2H), 2,26 (m, 2H), 2,01 (m, 1H), 1,31 (t, 6H), 0,84 (d, 6H) ppm.

## 25 Ejemplo 463

Dietil-[3-(4-{2-isobutil-4-[4-(3,4,5-trimetoxi-benciloxi)-fenil]-imidazol-1-il}-fenoxi)-propil]-amina

30 A una disolución con agitación de N,N-dietil-N-[3-(4-nitrofenoxi)propil]amina (1,0 eq., 2,5 mmoles) en DMF anhidra (20 ml) se añadió DIEA (3 eq), seguido de la lenta adición de la 1-[4-(benciloxi)fenil]-2-bromoetanol (2,5 mmoles). La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a ta hasta que se completó, como se indicó por HPLC. La mezcla de reacción se diluyó luego con H<sub>2</sub>O fría y el producto se aisló en Et<sub>2</sub>O. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente a vacío proporcionó el producto deseado. La anilina alquilada bruta se purificó por cromatografía (gel de sílice). Se obtuvo producto puro a partir del 2-7% de MeOH/DCM (rendimiento del ~30%).

35 A una disolución con agitación de la anilina alquilada descrita anteriormente (0,88 mmoles) en DCM anhidro (10 ml) a 0°C se añadió TEA (3,0 mmoles), seguido de la lenta adición de cloruro de isovalerilo (5,0 eq), según el Procedimiento general R3. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 1 h y se dejó que se calentara a temperatura ambiente hasta que se completara, como se indicó por HPLC. El disolvente se eliminó a vacío y la amida bruta se usó para la transformación adicional.

40 A una disolución con agitación de la amida descrita anteriormente (0,88 mmoles) en ácido acético (2 ml) se añadió acetato de amonio (exceso, ~20 eq.), según el Procedimiento general R4. La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió luego y se neutralizó con disolución saturada de bicarbonato sódico. El procesamiento extractivo usual con EtOAc dio el producto ciclado (bruto - 80%) que se llevó a la siguiente transformación sin purificación.

45 El producto anterior se disolvió en MeOH (20 ml), se añadió Pd/C (100 mg) y la mezcla heterogénea se agitó durante la noche bajo atmósfera de H<sub>2</sub> usando un balón, según el Procedimiento general T2. El Pd/C se eliminó por filtración. El disolvente se eliminó a vacío y el 4-{1-[4-(3-dietilamino-propoxi)-fenil]-2-isobutil-1H-imidazol-4-il}-fenol bruto se usó para la transformación adicional sin purificación.

50 Una disolución con agitación de 4-{1-[4-(3-dietilamino-propoxi)-fenil]-2-isobutil-1H-imidazol-4-il}-fenol (1,0 eq) en DMF anhidra (5,0 ml) se trató con hidruro de sodio sólido (dispersión al 60% en aceite; 1,0 mmol) en porciones. A la mezcla de reacción se añadió mesilato de (3,4,5-trimetoxifenil)metanol (1,1 eq) y se agitó a ta durante la noche, según el Procedimiento general T3. A la mezcla de reacción se añadió Et<sub>2</sub>O (30 ml) seguido de H<sub>2</sub>O (10 ml). La fase orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O (2x15 ml) y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se eliminó a vacío. Se obtuvo imidazol puro a partir de la cromatografía con 5-10% de MeOH/DCM (rendimiento de 66 mg).

EM m/z 602 (M+H)<sup>+</sup>:

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,71 (d, 2H), 7,21 (d, 2H), 6,97 (m, 4H), 6,66 (s, 1H), 5 (s, 2H), 4,1 (t, 2H), 3,86 (s, 6H), 3,82 (s, 3H), 3,0 (m, 6H), 2,51 (d, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,01 (m, 1H), 1,3 (t, 6H), 0,84 (d, 6H) ppm.

#### Ejemplo 464

[3-(4-{1-[4-(4-Cloro-fenoxi)-fenil]-2-isobutil-1H-imidazol-4-il}-fenoxi)-propil]-dietil-amina

5 A una disolución con agitación de 4'-hidroxiaacetofenona (91 mmoles) en DMF (80 ml) a ta se añadió carbonato de potasio sólido (153 mmoles). A la mezcla de reacción se añadió el mesilato preparado a partir de 3-dietilamino-1-propanol y cloruro de metanosulfonilo (76 mmoles) y se calentó a 80°C hasta que se completó según el Procedimiento general Q1, como se indicó por CCF o HPLC. Después de enfriarse a ta, la mezcla de reacción se inactivó tratando la mezcla con bicarbonato sódico saturado. La fase acuosa se vertió en EtOAc (100 ml) y se lavó con H<sub>2</sub>O (2x50 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se eliminó a vacío proporcionando la 1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona deseada. El producto alquilado bruto se usó para la transformación adicional después de purificarse usando cromatografía en columna de gel de sílice (1-4% de MeOH/DCM).

15 A una disolución con agitación de 1-{4-(3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona (5,2 mmoles) en MeOH anhidro (10 ml) a 0°C se añadió lentamente tribromhidrato de pirrolidona (1,2 eq., 6,2 mmoles) en pequeñas porciones, según el Procedimiento general R1. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 1 h y se dejó que se calentara a ta hasta que se completara, como se indicó por CCF o HPLC. El disolvente se eliminó luego a vacío y la 2-bromo-1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona bruta se usó para la transformación adicional.

20 A una disolución con agitación de éter 4-amino-4'-clorodifenílico (1,2 eq., 6,2 mmoles) en DMF anhidra (10 ml) se añadió DIEA (3 eq., 16 mmoles), seguido de la lenta adición de la 2-bromo-1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona descrita anteriormente (5,2 mmoles), según el Procedimiento general R2. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a ta hasta que se completó, como se indicó por CCF o HPLC. La mezcla de reacción se diluyó luego con H<sub>2</sub>O fría y el producto se extrajo en EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente a vacío proporcionó el producto deseado. La anilina alquilada bruta se purificó por cromatografía (gel de sílice). Se obtuvo producto puro a partir del 2-4% de MeOH/DCM (rendimiento del ~22%).

25 A una disolución con agitación del éter 4-amino-4'-clorodifenílico alquilado descrito anteriormente (0,4 mmoles) en DCM anhidro (5 ml) a 0°C se añadió TEA (3 eq., 1,2 mmoles), seguido de la lenta adición de cloruro de isovalerilo (3 eq., 1,2 mmoles), según el Procedimiento general R3. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 1 h y se dejó que se calentara a ta hasta que se completara, como se indicó por CCF o HPLC. El disolvente se eliminó a vacío y la amida bruta se usó para la transformación adicional.

35 A una disolución con agitación de la 2-[4-(4-clorofenoxi)-fenilamino]-1-[4-(3-dietilamino-propoxi)-fenil]-etanona (0,4 mmoles) obtenida como antes en ácido acético (3 ml) se añadió acetato de amonio sólido (8 mmoles) en una porción, según el Procedimiento general R4. La mezcla de reacción se calentó luego a 100°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se trató con disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico mientras se agitaba hasta que el pH fuera 7-8. El contenido se extrajo con EtOAc (2x15 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H<sub>2</sub>O (2x15 ml) y salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente a vacío proporcionó el N-arilimidazol deseado. El producto bruto se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice (2-5% de MeOH/DCM) (rendimiento de 117 mg).

40 EM m/z 532 (M+H)<sup>+</sup>:

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,63 (d, 2H), 7,28 (d, 2H), 7,21 (d, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,01 (d, 2H), 6,98 (d, 2H), 6,83 (d, 2H), 3,99 (t, 2H), 2,79 (t, 2H), 2,72 (q, 4H), 2,49 (d, 2H), 2,30-1,90 (m, 3H), 1,10 (t, 6H), 0,80 (d, 6H) ppm.

#### Ejemplo 465

[3-(4-{1-[4-(4-Cloro-fenoxi)-fenil]-2-(2-ciclopentil-etil)-1H-imidazol-4-il}-fenoxi)-propil]-dietil-amina

45 A una disolución con agitación de 4'-hidroxiaacetofenona (91 mmoles) en DMF (80 ml) a ta se añadió carbonato de potasio sólido (153 mmoles). A la mezcla de reacción se añadió el mesilato preparado a partir de 3-dietilamino-1-propanol y cloruro de metanosulfonilo (76 mmoles) y se calentó a 80°C hasta que se completó según el Procedimiento general Q1, como se indicó por CCF o HPLC. Después de enfriarse a ta, la mezcla de reacción se inactivó tratando la mezcla con bicarbonato sódico saturado. La fase acuosa se vertió en EtOAc (100 ml) y se lavó con H<sub>2</sub>O (2x50 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se eliminó a vacío proporcionando la 1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona deseada. El producto alquilado bruto se usó para la transformación adicional después de purificarse usando cromatografía en columna de gel de sílice (1-4% de MeOH/DCM).

55 A una disolución con agitación de 1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona (5,2 mmoles) en MeOH anhidro (10 ml) a 0°C se añadió lentamente tribromhidrato de pirrolidona (1,2 eq., 6,2) en pequeñas porciones, según el Procedimiento

general R1. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 1 h y se dejó que se calentara a ta hasta que se completara, como se indicó por CCF o HPLC. El disolvente se eliminó luego a vacío y la 2-bromo-1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona bruta se usó para la transformación adicional.

5 A una disolución con agitación de éter 4-amino-4'-clorodifenílico (1,2 eq., 6,2 mmoles) en DMF anhidra (10 ml) se añadió DIEA (3 eq., 16 mmoles), seguido de la lenta adición de la 2-bromo-1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona descrita anteriormente (5,2 mmoles), según el Procedimiento general R2. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a ta hasta que se completó, como se indicó por CCF o HPLC. La mezcla de reacción se diluyó luego con H<sub>2</sub>O fría y el producto se extrajo en EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente a vacío proporcionó el producto deseado. La anilina alquilada bruta se purificó por cromatografía (gel de sílice). Se obtuvo producto puro a partir del 2-4% de MeOH/DCM (rendimiento del ~22%).

10 A una disolución con agitación del éter 4-amino-4'-clorodifenílico alquilado descrito anteriormente (0,4 mmoles) en DCM anhidro (5 ml) a 0°C se añadió TEA (3 eq., 1,2 mmoles), seguido de la lenta adición de cloruro de 3-ciclopentilpropionilo (3 eq., 1,2 mmoles), según el Procedimiento general R3. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 1 h y se dejó que se calentara a ta hasta que se completara, como se indicó por CCF o HPLC. El disolvente se eliminó a vacío y la amida bruta se usó para la transformación adicional.

15 A una disolución con agitación de la 2-[4-(4-clorofenoxi)-fenilamino]-1-[4-(3-dietilamino-propoxi)-fenil]-etanona (0,4 mmoles) obtenida como antes en ácido acético (3 ml) se añadió acetato de amonio sólido (8 mmoles) en una porción, según el Procedimiento general R4. La mezcla de reacción se calentó luego a 100°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se trató con disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico mientras se agitaba hasta que el pH fuera 7-8. El contenido se extrajo con EtOAc (2x15 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H<sub>2</sub>O (2x15 ml) y salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente a vacío proporcionó el N-arilimidazol deseado. El producto bruto se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice (2-5% de MeOH/DCM) (rendimiento de 180 mg).

25 EM m/z 572 (M+H)<sup>+</sup>:

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,69 (d, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,29 (d, 2H), 7,14 (s, 1H), 7,08 (d, 2H), 7,02 (d, 2H), 6,89 (d, 2H), 4,05 (t, 2H), 2,95 (t, 2H), 2,85 (q, 4H), 2,71-2,65 (m, 2H), 2,19-2,12 (m, 3H), 1,72-1,61 (m, 4H), 1,59-1,42 (m, 4H), 1,21 (t, 6H), 1,01 (m, 2H) ppm.

#### Ejemplo 466

30 [3-(4-{1-[4-(4-Cloro-fenoxi)-fenil]-2-fenetil-1H-imidazol-4-il}-fenoxi)-propil]-dietil-amina

35 A una disolución con agitación de 4'-hidroxiacetofenona (91 mmoles) en DMF (80 ml) a ta se añadió carbonato de potasio sólido (153 mmoles). A la mezcla de reacción se añadió el mesilato preparado a partir de 3-dietilamino-1-propanol y cloruro de metanosulfonilo (76 mmoles) y se calentó a 80°C hasta que se completó según el Procedimiento general Q1, como se indicó por CCF o HPLC. Después de enfriarse a ta, la mezcla de reacción se inactivó tratando la mezcla con bicarbonato sódico saturado. La fase acuosa se vertió en EtOAc (100 ml) y se lavó con H<sub>2</sub>O (2x50 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se eliminó a vacío proporcionando la 1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona deseada. El producto alquilado bruto se usó para la transformación adicional después de purificarse usando cromatografía en columna de gel de sílice (1-4% de MeOH/DCM).

40 A una disolución con agitación de 1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona (5,2 mmoles) en MeOH anhidro (10 ml) a 0°C se añadió lentamente tribromhidrato de pirrolidona (1,2 eq., 6,2) en pequeñas porciones, según el Procedimiento general R1. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 1 h y se dejó que se calentara a ta hasta que se completara, como se indicó por CCF o HPLC. El disolvente se eliminó luego a vacío y la 2-bromo-1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona bruta se usó para la transformación adicional.

45 A una disolución con agitación de éter 4-amino-4'-clorodifenílico (1,2 eq., 6,2 mmoles) en DMF anhidra (10 ml) se añadió DIEA (3 eq., 16 mmoles), seguido de la lenta adición de la 2-bromo-1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona descrita anteriormente (5,2 mmoles), según el Procedimiento general R2. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a ta hasta que se completó, como se indicó por CCF o HPLC. La mezcla de reacción se diluyó luego con H<sub>2</sub>O fría y el producto se extrajo en EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente a vacío proporcionó el producto deseado. La anilina alquilada bruta se purificó por cromatografía (gel de sílice). Se obtuvo producto puro a partir del 2-4% de MeOH/DCM (rendimiento del ~22%).

55 A una disolución con agitación de la 4-cloroalcoxianilina alquilada descrita anteriormente (0,4 mmoles) en DCM anhidro (5 ml) a 0°C se añadió TEA (3 eq., 1,2 mmoles), seguido de la lenta adición de cloruro de hidrocinaoilo (3 eq., 1,2 mmoles), según el Procedimiento general R3. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 1 h y se dejó que se calentara a ta hasta que se completara, como se indicó por CCF o HPLC. El disolvente se eliminó a vacío y la amida bruta se usó para la transformación adicional.

5 A una disolución con agitación de la 2-[4-(4-clorofenoxi)-fenilamino]-1-[4-(3-dietilamino-propoxi)-fenil]-etanona (-0,4 mmoles) obtenida como antes en ácido acético (3 ml) se añadió acetato de amonio sólido (8 mmoles) en una porción, según el Procedimiento general R4. La mezcla de reacción se calentó luego a 100°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se trató con disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico mientras se agitaba hasta que el pH fuera 7-8. El contenido se extrajo con EtOAc (2x15 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H<sub>2</sub>O (2x15 ml) y salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente a vacío proporcionó el N-arilimidazol deseado. El producto bruto se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice (2-4% de MeOH/DCM) (rendimiento de 50 mg).

EM m/z 580 (M+H)<sup>+</sup>:

10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,41 (m, 2H), 7,92 (m, 2H), 7,62 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,25-7,21 (m, 2H), 7,13-7,08 (m, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,98 (m, 2H), 6,92 (m, 2H), 6,75 (m, 2H), 4,05 (t, 2H), 3,31 (m, 2H), 3,26-3,05 (m, 6H), 2,35 (m, 2H), 1,40 (t, 6H), 1,21 (m, 2H) ppm.

#### Ejemplo 467

[3-(4-{2-(4-terc-Butil-fenoximetil)-1-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-1H-imidazol-4-il}-fenoxi)-propil]-dietil-amina

15 Se disolvió 3-dietilaminopropanol (20 mmoles, 1 eq) en DCM (25 ml), se añadió TEA (40 mmoles, 2 eq) y la mezcla se enfrió a 0°C. A esta mezcla se añadió lentamente con agitación cloruro de metanosulfonilo (30 mmoles, 1,5 eq) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante una hora y a ta durante otra hora (hasta que la reacción se completó por HPLC). El disolvente se eliminó y a ésta se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado. El producto se extrajo con EtOAc (3 x) y se lavó con bicarbonato sódico y agua. El disolvente se eliminó a vacío.

20 El mesilato de la etapa previa (20 mmoles, 1 eq) se disolvió en DMF anhidra (25 ml) a la que se añadieron 4-hidroxiacetofenona (20 mmoles, 1 eq) y carbonato de potasio (60 mmoles, 3 eq). La mezcla se calentó a reflujo a 85°C durante 18 h (hasta que la reacción se completó por HPLC), tras lo cual se enfrió a ta. A la mezcla se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado, que luego se transfirió a un embudo de decantación. El producto se extrajo con EtOAc y se lavó con bicarbonato sódico y agua. El disolvente se eliminó a vacío y el producto 1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona se purificó por cromatografía ultrarrápida (aumentando el gradiente hasta el 10% de MeOH en DCM). El rendimiento global fue del 60%.

25 A una disolución con agitación de 1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona (5 mmoles) en MeOH anhidro (10 ml) a 0°C se añadió tribromhidrato de pirrolidona (1,2 eq), según el Procedimiento general R1. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 1 h y se dejó que se calentara a ta hasta que se completara, como se indicó por CCF o HPLC. El disolvente se eliminó luego a vacío y la 2-bromo-1-(4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil)etanona bruta se usó para la transformación adicional.

30 A una disolución de 4-clorofenoxianilina (1 eq, 5 mmoles) en DMF anhidra (10 ml) se añadió DIEA (3 eq., 15 mmoles), seguido de la adición de la 2-bromo-1-(4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil)etanona descrita anteriormente (5 mmoles), según el Procedimiento general R2. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a ta hasta que se completó, como se indicó por CCF o HPLC. La mezcla de reacción se diluyó luego con agua fría y el producto se aisló en EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente a vacío proporcionó el producto deseado. La anilina alquilada bruta se purificó por cromatografía (gel de sílice). Se obtuvo producto puro a partir del 2-4% de MeOH/DCM (rendimiento del 52%).

35 A una disolución de 2-[4-(4-clorofenoxi)-fenilamino]-1-[4-(3-dietilamino-propoxi)-fenil]-etanona descrita anteriormente (2 mmoles) en DCM anhidro (5 ml) se añadieron PS-carbodiimida (2 eq, 4 mmoles) y ácido 4-t-butilfenoxi-acético (3 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante la noche y al día siguiente se filtró dando la amida deseada. La amida bruta se usó para la transformación adicional.

40 A una disolución con agitación de la amida descrita anteriormente (2 mmoles) en ácido acético (8 ml) se añadió acetato de amonio (20 eq), según el Procedimiento general R4. La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió luego a ta y se neutralizó con disolución saturada de bicarbonato sódico. El procesamiento extractivo usual con EtOAc dio el imidazol producto, que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice). Se obtuvo producto puro a partir del 4-6% de MeOH/DCM (rendimiento de 255 mg)

EM m/z 638 (M+H)<sup>+</sup>:

45 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,72 (d, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,28-7,35 (m, 5H), 6,8-7,1 (m, 8H), 5,01 (s, 2H), 4,06 (t, 2H), 3,13-3,24 (m, 6H), 2,28 (m, 2H), 1,23-1,38 (m, 15H) ppm.

#### Ejemplo 468

[3-(4-(2-Butil-1-[4-(2,4-dicloro-fenoxi)-fenil]-1H-imidazol-4-il)-fenoxi)-propil]-dietil-amina

A una disolución con agitación de 1-fluoro-4-nitrobenceno (10 mmoles) en DMF (20 ml) a ta se añadió carbonato de potasio sólido (30 mmoles), seguido de la adición de 2,4-diclorofenol (10 mmoles) a la mezcla de reacción y

calentamiento a 80°C hasta que la reacción se completó, como se indicó por CCF o HPLC. Después de enfriarse a ta, la mezcla de reacción se vertió en H<sub>2</sub>O (100 ml), se extrajo con EtOAc (2x50 ml), se lavó con H<sub>2</sub>O (2x50 ml) y salmuera (50 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se eliminó a vacío proporcionando el 4-(2,4-dicloro-fenoxi)-1-nitrobenceno deseado. El producto bruto se usó para la transformación adicional.

- 5 El producto intermedio de nitro (10 mmoles) obtenido anteriormente se disolvió en MeOH (20 ml) y se trató con SnCl<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O (50 mmoles), según el Procedimiento general I. La mezcla de reacción se calentó a reflujo hasta que se completó, como se indicó por CCF o HPLC. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se trató con NaOH acuoso 4,0 N a pH - 8. El residuo se extrajo con EtOAc (2x50 ml), se lavó con NaOH acuoso 1,0 N (50 ml), salmuera (50 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se eliminó a vacío proporcionando la 4-(2,4-dicloro-fenoxi)anilina deseada, que se usó directamente para la transformación adicional sin más purificación.

- 10 A una disolución con agitación de 4'-hidroxiaacetofenona (91 mmoles) en DMF (80 ml) a ta se añadió carbonato de potasio sólido (153 mmoles). A la mezcla de reacción se añadió el mesilato preparado a partir de 3-dietilamino-1-propanol y cloruro de metanosulfonilo (76 mmoles) y se calentó a 80°C hasta que se completó según el Procedimiento general Q1, como se indicó por CCF o HPLC. Después de enfriarse a ta, la mezcla de reacción se inactivó tratando la mezcla con bicarbonato sódico saturado. La fase acuosa se vertió en EtOAc (100 ml) y se lavó con H<sub>2</sub>O (2x50 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se eliminó a vacío proporcionando la 1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona deseada. El producto alquilado bruto se usó para la transformación adicional después de purificarse usando cromatografía en columna de gel de sílice (1-4% de MeOH/DCM).

- 15 A una disolución con agitación de 1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona (4,4 mmoles) en MeOH anhidro (10 ml) a 0°C se añadió tribromhidrato de pirrolidona (1,2 eq., 5,3 mmoles), según el Procedimiento general R1. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 1 h y se dejó que se calentara a ta hasta que se completara, como se indicó por CCF o HPLC. El disolvente se eliminó luego a vacío y la 2-bromo-1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona bruta se usó para la transformación adicional.

- 20 A una disolución con agitación de 4-(2,4-dicloro-fenoxi)anilina descrita anteriormente (1,2 eq., 5,2 mmoles) en DMF anhidro (20 ml) se añadió DIEA (3 eq., 15 mmoles), seguido de la lenta adición de la 2-bromo-1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona descrita anteriormente (4,4 mmoles), según el Procedimiento general R2. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a ta hasta que se completó, como se indicó por CCF o HPLC. La mezcla de reacción se diluyó luego con H<sub>2</sub>O fría y el producto se aisló en EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente a vacío proporcionó el producto deseado. La anilina alquilada bruta se purificó por cromatografía (gel de sílice). Se obtuvo producto puro a partir del 2-4% de MeOH/DCM (rendimiento del ~5%).

- 25 A una disolución con agitación de la 4-(2,4-dicloro-fenoxi)anilina alquilada descrita anteriormente (0,2 mmoles) en DCM anhidro (5 ml) a 0°C se añadió TEA (3 eq., 0,6 mmoles), seguido de la lenta adición de cloruro de valerilo (3 eq., 0,6 mmoles), según el Procedimiento general R3. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 1 h y se dejó que se calentara a ta hasta que se completara, como se indicó por CCF o HPLC. El disolvente se eliminó a vacío y la amida bruta se usó para la transformación adicional.

- 30 A una disolución con agitación de la anilida N-alquilada (0,2 mmoles) obtenida como antes en ácido acético (3 ml) se añadió acetato de amonio sólido (6 mmoles) en una porción, según el Procedimiento general R4. La mezcla de reacción se calentó luego a 100°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se trató con disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico mientras se agitaba hasta que el pH fuera 7-8. El contenido se extrajo con EtOAc (2x15 ml).

- 35 Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H<sub>2</sub>O (2x15 ml) y salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente a vacío proporcionó el N-arilimidazol deseado. El producto bruto se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice (2-5% de MeOH/DCM).

EM m/z 566 (M+H)<sup>+</sup>:

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,96 (s, 1H), 7,87 (m, 2H), 7,64 (d, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,30 (d, 2H), 7,15 (s, 1H), 6,94-6,84 (m, 2H), 4,12 (m, 2H), 3,71-3,42 (m, 6H), 3,14 (m, 2H), 2,29 (t, 2H), 1,59-1,50 (m, 2H), 1,41-1,32 (m, 2H), 1,31 (t, 6H), 0,85 (m, 3H) ppm.

#### 50 **Ejemplo 469**

[3-(4-{2-Butil-1-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-5-metil-1H-imidazol-4-il}-fenoxi)-propil]-dietil-amina

- 55 A una disolución con agitación de la 1-[4-(3-dietilamino-propoxi)-fenil]-propano-1-ona (1,08 mmoles) en MeOH anhidro (15 ml) se añadió tribromhidrato de pirrolidona (1,6 eq.), según el Procedimiento general R1. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche. El disolvente se eliminó luego a vacío y la alfa-bromofenona bruta se usó para la transformación adicional.

5 A una disolución con agitación de la alfa-bromocetona anterior (1,0 eq), 4-(4-cloro-fenoxi)-anilina (1,0 eq) en DMF anhidra (10 ml) se añadió DIEA (1,0 eq). La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 90°C hasta que se completó, como se indicó por HPLC. La mezcla de reacción se enfrió luego a ta, se diluyó luego con Et<sub>2</sub>O (100 ml) y se lavó con bicarbonato sódico (10%, 30 ml), H<sub>2</sub>O (2x30 ml), salmuera (30 ml) y se secó con sulfato de magnesio. La evaporación del disolvente a vacío dio un aceite bruto. La anilina alquilada bruta se purificó por cromatografía (gel de sílice). Se obtuvo producto puro a partir del 2-7% de MeOH/DCM (rendimiento del ~20%).

10 A una disolución con agitación de la anilina alquilada descrita anteriormente (0,2 mmoles) en THF anhidro (10 ml) a 0°C se añadió DMAP (0,3 eq.), seguido de la lenta adición de cloruro de valerilo (5,0 eq), según el Procedimiento general R3. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 1 h y se dejó que se calentara a temperatura ambiente hasta que se completara, como se indicó por HPLC. El disolvente se eliminó a vacío y la amida bruta se usó para la transformación adicional.

15 A una disolución con agitación de la amida descrita anteriormente (0,2 mmoles) en ácido acético (2 ml) se añadió acetato de amonio (exceso, ~20 eq.), según el Procedimiento general R4. La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió luego y se neutralizó con disolución saturada de bicarbonato sódico. El procesamiento extractivo usual con EtOAc dio el imidazol producto, que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice). Se obtuvo producto puro a partir del 4-6% de MeOH/DCM (rendimiento de 66 mg).

EM m/z 546 (M+H)<sup>+</sup>:

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,59 (d, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,19 (d, 2H), 7,08 (d, 2H), 7,03 (d, 2H), 6,93 (d, 2H), 4,02 (t, 2H), 2,51-2,64 (m, 8H), 2,13 (s, 3H), 1,94 (m, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,27 (m, 2H), 1,04 (t, 6H), 0,82 (t, 3H) ppm.

#### 20 Ejemplo 470

[3-(4-{2-Butil-1-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-5-propil-1H-imidazol-4-il}-fenoxi)-propil]-dietil-amina

25 A una disolución con agitación de la 1-[4-(3-dietilamino-propoxi)-fenil]-pentan-1-ona (1,08 mmoles) en MeOH anhidro (15 ml) se añadió tribromhidrato de pirrolidona (1,6 eq.), según el Procedimiento general R1. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche. El disolvente se eliminó luego a vacío y la alfa-bromofenona bruta se usó para la transformación adicional.

30 A una disolución con agitación de la alfa-bromocetona anterior (1,0 eq), 4-(4-cloro-fenoxi)-anilina (1,0 eq) en DMF anhidra (10 ml) se añadió DIEA (1,0 eq). La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 90°C hasta que se completó, como se indicó por HPLC. La mezcla de reacción se enfrió luego a ta, se diluyó luego con Et<sub>2</sub>O (100 ml) y se lavó con bicarbonato sódico (10%, 30 ml), H<sub>2</sub>O (2x30 ml), salmuera (30 ml) y se secó con sulfato de magnesio. La evaporación del disolvente a vacío dio un aceite bruto. La anilina alquilada bruta se purificó por cromatografía (gel de sílice). Se obtuvo producto puro a partir del 2-7% de MeOH/DCM (rendimiento del ~20%).

35 A una disolución con agitación de la anilina alquilada descrita anteriormente (0,2 mmoles) en THF anhidro (10 ml) a 0°C se añadió DMAP (0,3 eq.), seguido de la lenta adición de cloruro de valerilo (5,0 eq), según el Procedimiento general R3. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 1 h y se dejó que se calentara a temperatura ambiente hasta que se completara, como se indicó por HPLC. El disolvente se eliminó a vacío y la amida bruta se usó para la transformación adicional.

40 A una disolución con agitación de la amida descrita anteriormente (0,2 mmoles) en ácido acético (2 ml) se añadió acetato de amonio (exceso, ~20 eq.), según el Procedimiento general R4. La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió luego y se neutralizó con disolución saturada de bicarbonato sódico. El procesamiento extractivo usual con EtOAc dio el imidazol producto, que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice). Se obtuvo producto puro a partir del 4-6% de MeOH/DCM (rendimiento de 73 mg).

EM m/z 574 (M+H)<sup>+</sup>:

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,50 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,20 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 7,02 (d, 2H), 6,87 (d, 2H), 4,07 (t, 2H), 3,1-3,2 (m, 6H), 2,40-2,6 (m, 4H), 2,2 (m, 2H), 1,2-1,4 (m, 12H), 0,79 (t, 3H), 0,72 (t, 3H) ppm.

#### 45 Ejemplo 471

[3-(4-{2,5-Dibutil-1-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-1H-imidazol-4-il}-fenoxi)-propil]-dietil-amina

50 A una disolución con agitación de la 1-[4-(3-dietilamino-propoxi)-fenil]-hexanan-1-ona (1,08 mmoles) en MeOH anhidro (15 ml) se añadió tribromhidrato de pirrolidona (1,6 eq.), según el Procedimiento general R1. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche. El disolvente se eliminó luego a vacío y la alfa-bromofenona bruta se usó para la transformación adicional.

A una disolución con agitación de la alfa-bromocetona anterior (1,0 eq), 4-(4-cloro-fenoxi)-anilina (1,0 eq) en DMF anhidra (10 ml) se añadió DIEA (1,0 eq). La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 90°C hasta que se completó, como se indicó por HPLC. La mezcla de reacción se enfrió luego a ta, se diluyó luego con Et<sub>2</sub>O (100 ml) y

se lavó con bicarbonato sódico (10%, 30 ml), H<sub>2</sub>O (2x30 ml), salmuera (30 ml) y se secó con sulfato de magnesio. La evaporación del disolvente a vacío dio un aceite bruto. La anilina alquilada bruta se purificó por cromatografía (gel de sílice). Se obtuvo producto puro a partir del 2-7% de MeOH/DCM (rendimiento del ~20%).

5 A una disolución con agitación de la anilina alquilada descrita anteriormente (0,2 mmoles) en THF anhidro (10 ml) a 0°C se añadió DMAP (0,3 eq.), seguido de la lenta adición de cloruro de valerilo (5,0 eq), según el Procedimiento general R3. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 1 h y se dejó que se calentara a temperatura ambiente hasta que se completara, como se indicó por HPLC. El disolvente se eliminó a vacío y la amida bruta se usó para la transformación adicional.

10 A una disolución con agitación de la amida descrita anteriormente (0,2 mmoles) en ácido acético (2 ml) se añadió acetato de amonio (exceso, ~20 eq.), según el Procedimiento general R4. La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió luego y se neutralizó con disolución saturada de bicarbonato sódico. El procesamiento extractivo usual con EtOAc dio el imidazol producto, que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice). Se obtuvo producto puro a partir del 4-6% de MeOH/DCM (rendimiento de 67,0 mg).

EM m/z 588 (M+H)<sup>+</sup>:

15 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,54 (d, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,24 (d, 2H), 7,09 (d, 2H), 7,03 (d, 2H), 6,90 (d, 2H), 4,07 (t, 2H), 3,2-3,3 (m, 6H), 2,45-2,6 (m, 4H), 2,2 (m, 2H), 1,1-1,6 (m, 14H), 0,8 (t, 3H), 0,70 (t, 3H) ppm.

#### Ejemplo 472

[3-(4-{2-Butil-1-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-5-etil-1H-imidazol-4-il}-fenoxi)-propil]-dietil-amina

20 A una disolución con agitación de la 1-[4-(3-dietilamino-propoxi)-fenil]-butan-1-ona (1,08 mmoles) en MeOH anhidro (15 ml) se añadió tribromhidrato de pirrolidona (1,6 eq.), según el Procedimiento general R1. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche. El disolvente se eliminó luego a vacío y la alfa-bromofenona bruta se usó para la transformación adicional.

25 A una disolución con agitación de la alfa-bromocetona anterior (1,0 eq), 4-(4-cloro-fenoxi)-anilina (1,0 eq) en DMF anhidra (10 ml) se añadió DIEA (1,0 eq). La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 90°C hasta que se completó, como se indicó por HPLC. La mezcla de reacción se enfrió luego a ta, se diluyó luego con Et<sub>2</sub>O (100 ml) y se lavó con bicarbonato sódico (10%, 30 ml), H<sub>2</sub>O (2x30 ml), salmuera (30 ml) y se secó con sulfato de magnesio. La evaporación del disolvente a vacío dio un aceite bruto. La anilina alquilada bruta se purificó por cromatografía (gel de sílice). Se obtuvo producto puro a partir del 2-7% de MeOH/DCM (rendimiento del ~20%).

30 A una disolución con agitación de la anilina alquilada descrita anteriormente (0,2 mmoles) en THF anhidro (10 ml) a 0°C se añadió DMAP (0,3 eq.), seguido de la lenta adición de cloruro de valerilo (5,0 eq), según el Procedimiento general R3. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 1 h y se dejó que se calentara a temperatura ambiente hasta que se completara, como se indicó por HPLC. El disolvente se eliminó a vacío y la amida bruta se usó para la transformación adicional.

35 A una disolución con agitación de la amida descrita anteriormente (0,2 mmoles) en ácido acético (2 ml) se añadió acetato de amonio (exceso, ~20 eq.), según el Procedimiento general R4. La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió luego y se neutralizó con disolución saturada de bicarbonato sódico. El procesamiento extractivo usual con EtOAc dio el imidazol producto, que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice). Se obtuvo producto puro por elución con 4-6% de MeOH/DCM (rendimiento de 70 mg).

EM m/z 560 (M+H)<sup>+</sup>:

40 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 87,58 (d, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,22 (d, 2H), 7,09 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,93 (d, 2H), 4,03 (t, 2H), 2,56 (m, 10H), 1,94 (m, 2H), 1,59 (m, 2H), 1,27 (m, 2H), 1,03 (t, 6H), 0,97 (t, 3H), 0,82 (t, 3H) ppm.

#### Ejemplo 473

2-Butil-1-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-4-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-1H-imidazol

45 A una disolución con agitación de NaH (3 eq., 6,0 mmoles) en DMF (10 ml) a ta se añadió 4'-hidroxiacetofenona (2,2 mmoles). A la mezcla de reacción se añadió el mesilato de 1-(2-hidroxietil)-pirrolidina (preparado a partir del alcohol correspondiente y cloruro de metanosulfonilo) (2,0 mmoles) y se calentó a 80°C hasta que se completó según el Procedimiento general Q1, como se indicó por CCF o HPLC. Después de enfriarse a ta, la mezcla de reacción se diluyó con agua fría y el producto se aisló en EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato sódico saturado (2x15 ml), agua (2x15 ml) y salmuera (15 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó a vacío proporcionando el producto deseado. El producto alquilado bruto se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice. El producto puro se obtuvo con 2-3% de MeOH/DCM (rendimiento del 50-60%).

50 A una disolución con agitación de la alcoxiacetofenona descrita anteriormente (1 mmol) en MeOH anhidro (5 ml) a

0°C se añadió tribromhidrato de pirrolidona (1,2 eq., 1,2 mmoles), según el Procedimiento general R1. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 1 h y se dejó que se calentara a ta hasta que se completara, como se indicó por CCF o HPLC. El disolvente se eliminó luego a vacío y el residuo se trató con bicarbonato sódico saturado. La fase acuosa se vertió en EtOAc (20 ml) y se lavó con agua (2x15 ml) y salmuera (15 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó a vacío proporcionando el producto deseado. La alfa-bromoacetofenona bruta se usó para la transformación adicional.

A una disolución con agitación de 4-cloro-fenoxianilina (1,2 eq., 1,2 mmoles) en DMF anhidra (10 ml) se añadió DIEA (3 eq., 3,0 mmoles), seguido de la lenta adición de la alfa-bromoacetofenona descrita anteriormente (1,0 mmol), según el Procedimiento general R2. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a ta hasta que se completó, como se indicó por CCF o HPLC. La mezcla de reacción se diluyó luego con agua fría y el producto se aisló en EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente a vacío proporcionó el producto deseado. La anilina alquilada bruta se usó para la transformación adicional.

A una disolución con agitación de la anilina alquilada descrita anteriormente (1,0 mmol) en DCM anhidro (5 ml) a 0°C se añadió TEA (3 eq., 3,0 mmoles), seguido de la lenta adición de cloruro de valerilo (2 eq., 2,0 mmoles), según el Procedimiento general R3. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 1 h y se dejó que se calentara a ta hasta que se completara, como se indicó por CCF o HPLC. La mezcla de reacción se diluyó luego con agua y el producto se aisló en DCM. El disolvente se eliminó a vacío y la amida bruta se purificó usando cromatografía en gel de sílice. Se obtuvo producto puro a partir del 3-4% de MeOH/DCM (rendimiento del 40-45%).

A una disolución con agitación de la amida descrita anteriormente (0,5 mmoles) en ácido acético (2 ml) se añadió acetato de amonio (exceso, ~20 eq.), según el Procedimiento general R4. La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió luego a ta y se neutralizó con disolución saturada de bicarbonato sódico. El procesamiento extractivo usual con EtOAc dio el imidazol producto, que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice). Se obtuvo producto puro a partir del 4-6% de MeOH/DCM (rendimiento: 105 mg).

EM m/z 516 (M)<sup>+</sup>:

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,69 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,29 (d, 2H), 7,09 (s, 1H), 7,05 (m, 4H), 6,95 (d, 2H), 4,19 (t, 2H), 3,05 (t, 2H), 2,84 (m, 4H), 2,77 (t, 2H), 1,89 (m, 4H), 1,65 (m, 2H), 1,34 (m, 2H), 0,85 (t, 3H) ppm

#### Ejemplo 474

1-[2-(4-{2-Butil-1-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-1H-imidazol-4-il}-fenoxi)-etil]-piperidina

A una disolución con agitación de NaH (3 eq., 6,0 mmoles) en DMF (10 ml) a ta se añadió 4'-hidroxiacetofenona (2,2 mmoles). A la mezcla de reacción se añadió el mesilato de 1-(2-hidroxietil)-piperidina (preparado a partir del alcohol correspondiente y cloruro de metanosulfonilo) (2,0 mmoles) y se calentó a 80°C hasta que se completó según el Procedimiento general Q1, como se indicó por CCF o HPLC. Después de enfriarse a ta, la mezcla de reacción se diluyó con agua fría y el producto se aisló en EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato sódico saturado (2x15 ml), agua (2x15 ml) y salmuera (15 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó a vacío proporcionando el producto deseado. El producto alquilado bruto se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice. El producto puro se obtuvo con 2-3% de MeOH/DCM (rendimiento del 50-60%).

A una disolución con agitación de la alcoxiacetofenona descrita anteriormente (1 mmol) en MeOH anhidro (5 ml) a 0°C se añadió tribromhidrato de pirrolidona (1,2 eq., 1,2 mmoles), según el Procedimiento general R1. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 1 h y se dejó que se calentara a ta hasta que se completara, como se indicó por CCF o HPLC. El disolvente se eliminó luego a vacío y el residuo se trató con bicarbonato sódico saturado. La fase acuosa se vertió en EtOAc (20 ml) y se lavó con agua (2x15 ml) y salmuera (15 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó a vacío proporcionando el producto deseado. La alfa-bromoacetofenona bruta se usó para la transformación adicional.

A una disolución con agitación de 4-cloro-fenoxianilina (1,2 eq., 1,2 mmoles) en DMF anhidra (10 ml) se añadió DIEA (3 eq., 3,0 mmoles), seguido de la lenta adición de la alfa-bromoacetofenona descrita anteriormente (1,0 mmol), según el Procedimiento general R2. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a ta hasta que se completó, como se indicó por CCF o HPLC. La mezcla de reacción se diluyó luego con agua fría y el producto se aisló en EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente a vacío proporcionó el producto deseado. La anilina alquilada bruta se usó para la transformación adicional.

A una disolución con agitación de la anilina alquilada descrita anteriormente (1,0 mmol) en DCM anhidro (5 ml) a 0°C se añadió TEA (3 eq., 3,0 mmoles), seguido de la lenta adición de cloruro de valerilo (2 eq., 2,0 mmoles), según el Procedimiento general R3. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 1 h y se dejó que se calentara a ta hasta que se completara, como se indicó por CCF o HPLC. La mezcla de reacción se diluyó luego con agua y el producto se aisló en DCM. El disolvente se eliminó a vacío y la amida bruta se purificó usando

cromatografía en gel de sílice. Se obtuvo producto puro a partir del 3-4% de MeOH/DCM (rendimiento del 40-45%).

5 A una disolución con agitación de la amida descrita anteriormente (0,5 mmoles) en ácido acético (2 ml) se añadió acetato de amonio (exceso, ~20 eq.), según el Procedimiento general R4. La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió luego a ta y se neutralizó con disolución saturada de bicarbonato sódico. El procesamiento extractivo usual con EtOAc dio el imidazol producto, que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice). Se obtuvo producto puro a partir del 4-6% de MeOH/DCM (rendimiento: 92 mg).

EM m/z 530 (M+H)<sup>+</sup>:

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 87,49 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 6,97 (s, 1H), 6,93 (m, 4H), 6,84 (d, 2H), 4,18 (t, 2H), 3,33 (m, 4H), 2,81 (t, 2H), 2,68 (t, 2H), 1,67 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,37 (m, 2H), 1,02 (m, 4H) 0,65 (t, 3H) ppm

## 10 Ejemplo 475

[3-(4-{2-Butil-1-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-1H-imidazol-4-il}-fenoxi)-2,2-dimetilpropil]-dimetil-amina

15 A una disolución con agitación de 4'-hidroxiacetofenona (2,2 mmoles) en DMF (10 ml) a ta se añadió carbonato de potasio sólido (8,0 mmoles). A la mezcla de reacción se añadió el mesilato de 3-dimetilamino-2,2-dimetil-1-propanol (preparado a partir del alcohol correspondiente y cloruro de metanosulfonilo) (2,0 mmoles) y se calentó a 80°C hasta que se completó según el Procedimiento general Q1, como se indicó por CCF o HPLC. Después de enfriarse a ta, la mezcla de reacción se diluyó con agua y el producto se aisló en EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato sódico saturado (2x15 ml), agua (2x15 ml) y salmuera (15 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó a vacío proporcionando el producto deseado. El producto alquilado bruto se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice. El producto puro se obtuvo con 2-3% de MeOH/DCM (rendimiento del 50-60%).

25 A una disolución con agitación de la alcoxiacetofenona descrita anteriormente (1 mmol) en MeOH anhidro (5 ml) a 0°C se añadió tribromhidrato de pirrolidona (1,2 eq., 1,2 mmoles), según el Procedimiento general R1. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 1 h y se dejó que se calentara a ta hasta que se completara, como se indicó por CCF o HPLC. El disolvente se eliminó luego a vacío y el residuo se trató con bicarbonato sódico saturado y el producto se aisló en EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2x15 ml) y salmuera (15 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó a vacío proporcionando el producto deseado. La alfa-bromoacetofenona bruta se usó para la transformación adicional.

30 A una disolución con agitación de 4-cloro-fenoxianilina (1,2 eq., 1,2 mmoles) en DMF anhidra (5 ml) se añadió DIEA (3 eq., 3,0 mmoles), seguido de la lenta adición de la alfa-bromoacetofenona descrita anteriormente (1,0 mmol), según el Procedimiento general R2. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a ta hasta que se completó, como se indicó por CCF o HPLC. La mezcla de reacción se diluyó luego con agua fría y el producto se aisló en EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente a vacío proporcionó el producto deseado. La anilina alquilada bruta se usó para la transformación adicional.

35 A una disolución con agitación de la anilina alquilada descrita anteriormente (1,0 mmol) en DCM anhidro (5 ml) a 0°C se añadió TEA (3 eq., 3,0 mmoles), seguido de la lenta adición de cloruro de valerilo (2 eq., 2,0 mmoles), según el Procedimiento general R3. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 1 h y se dejó que se calentara a ta hasta que se completara, como se indicó por CCF o HPLC. La mezcla de reacción se diluyó luego con agua y el producto se aisló en DCM. El disolvente se eliminó a vacío y la amida bruta se purificó usando cromatografía en gel de sílice. Se obtuvo producto puro a partir del 3-4% de MeOH/DCM (rendimiento del 40-50%).

45 A una disolución con agitación de la amida descrita anteriormente (0,5 mmoles) en ácido acético (2 ml) se añadió acetato de amonio (exceso, ~20 eq.), según el Procedimiento general R4. La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió luego a ta y se neutralizó con disolución saturada de bicarbonato sódico. El procesamiento extractivo usual con EtOAc dio el imidazol producto, que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice). Se obtuvo producto puro a partir del 4-6% de MeOH/DCM (rendimiento: 105 mg).

EM m/z 532 (M+H)<sup>+</sup>:

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 87,69 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,29 (d, 2H), 7,09 (s, 1H), 7,06 (d, 2H), 7,02 (d, 2H), 6,93 (d, 2H), 3,75 (s, 2H), 2,68 (t, 2H), 2,42 (s, 2H), 2,35 (s, 6H), 1,65 (m, 2H), 1,29 (m, 2H), 1,05 (s, 6H), 0,85 (t, 3H) ppm

## Ejemplo 476

50 [2-(4-{2-Butil-1-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-1H-imidazol-4-il}-fenoxi)-etil]-diisopropilamina

A una disolución con agitación de 4'-hidroxiacetofenona (2,2 mmoles) en DMF (10 ml) a ta se añadió carbonato de potasio sólido (8,0 mmoles). A la mezcla de reacción se añadió el mesilato de 2-(diisopropilamino)etanol (preparado a partir del alcohol correspondiente y cloruro de metanosulfonilo) (2,0 mmoles) y se calentó a 80°C hasta que se completó, según el Procedimiento general Q1, como se indicó por CCF o HPLC. Después de enfriarse a ta, la

mezcla de reacción se diluyó con agua y el producto se aisló en EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato sódico saturado (2x15 ml), agua (2x15 ml) y salmuera (15 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó a vacío proporcionando el producto deseado. El producto alquilado bruto se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice. El producto puro se obtuvo con 2-3% de MeOH/DCM (rendimiento del 50-60%).

A una disolución con agitación de la alcoxiacetofenona descrita anteriormente (1 mmol) en MeOH anhidro (5 ml) a 0°C se añadió tribromhidrato de pirrolidona (1,2 eq., 1,2 mmoles), según el Procedimiento general R1. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 1 h y se dejó que se calentara a ta hasta que se completara, como se indicó por CCF o HPLC. El disolvente se eliminó luego a vacío y el residuo se trató con bicarbonato sódico saturado y el producto se aisló en EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2x15 ml) y salmuera (15 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó a vacío proporcionando el producto deseado. La alfa-bromoacetofenona bruta se usó para la transformación adicional.

A una disolución con agitación de 4-cloro-fenoxianilina (1,2 eq., 1,2 mmoles) en DMF anhidra (5 ml) se añadió DIEA (3 eq., 3,0 mmoles), seguido de la lenta adición de la alfa-bromoacetofenona descrita anteriormente (1,0 mmol), según el Procedimiento general R2. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a ta hasta que se completó, como se indicó por CCF o HPLC. La mezcla de reacción se diluyó luego con agua fría y el producto se aisló en EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente a vacío proporcionó el producto deseado. La anilina alquilada bruta se usó para la transformación adicional.

A una disolución con agitación de la anilina alquilada descrita anteriormente (1,0 mmol) en DCM anhidro (5 ml) a 0°C se añadió TEA (3 eq., 3,0 mmoles), seguido de la lenta adición de cloruro de valerilo (2 eq., 2,0 mmoles), según el Procedimiento general R3. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 1 h y se dejó que se calentara a ta hasta que se completara, como se indicó por CCF o HPLC. La mezcla de reacción se diluyó luego con agua y el producto se aisló en DCM. El disolvente se eliminó a vacío y la amida bruta se purificó usando cromatografía en gel de sílice. Se obtuvo producto puro a partir del 3-4% de MeOH/DCM (rendimiento del 40-50%).

A una disolución con agitación de la amida descrita anteriormente (0,5 mmoles) en ácido acético (2 ml) se añadió acetato de amonio (exceso, ~20 eq.), según el Procedimiento general R4. La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió luego a ta y se neutralizó con disolución saturada de bicarbonato sódico. El procesamiento extractivo usual con EtOAc dio el imidazol producto, que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice). Se obtuvo producto puro a partir del 4-6% de MeOH/DCM.

EM m/z 546 (M+H)<sup>+</sup>:

#### Ejemplo 479

[3-(4-{4-[4-(4-Bromo-benciloxi)-fenil]-2-isobutil-imidazol-1-il}-fenoxi)-propil]-dietil-amina

A una disolución con agitación de N,N-dietil-N-[3-(4-nitrofenoxi)propil]amina (1,0 eq., 2,5 mmoles) en DMF anhidra (20 ml) se añadió DIEA (3 eq), seguido de la lenta adición de la 1-[4-(benciloxi)fenil]-2-bromoetanolona (2,5 mmoles). La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a ta hasta que se completó, como se indicó por HPLC. La mezcla de reacción se diluyó luego con H<sub>2</sub>O fría y el producto se aisló en Et<sub>2</sub>O. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente a vacío proporcionó el producto deseado. La anilina alquilada bruta se purificó por cromatografía (gel de sílice). Se obtuvo producto puro a partir del 2-7% de MeOH/DCM (rendimiento del ~30%).

A una disolución con agitación de la anilina alquilada descrita anteriormente (0,88 mmoles) en DCM anhidro (10 ml) a 0°C se añadió TEA (3,0 mmoles), seguido de la lenta adición de cloruro de isovalerilo (5,0 eq), según el Procedimiento general R3. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 1 h y se dejó que se calentara a temperatura ambiente hasta que se completara, como se indicó por HPLC. El disolvente se eliminó a vacío y la amida bruta se usó para la transformación adicional.

A una disolución con agitación de la amida descrita anteriormente (0,88 mmoles) en ácido acético (2 ml) se añadió acetato de amonio (exceso, ~20 eq.), según el Procedimiento general R4. La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió luego y se neutralizó con disolución saturada de bicarbonato sódico. El procesamiento extractivo usual con EtOAc dio el producto ciclado (bruto ~ 80%) que se llevó a la siguiente transformación sin purificación.

El producto anterior se disolvió en MeOH (20 ml), se añadió Pd/C (100 mg) y la mezcla heterogénea se agitó durante la noche bajo atmósfera de H<sub>2</sub> usando un balón, según el Procedimiento general T2. El Pd/C se eliminó por filtración. El disolvente se eliminó a vacío y el 4-{1-[4-(3-dietilamino-propoxi)-fenil]-2-isobutil-1H-imidazol-4-il}-fenol bruto se usó para la transformación adicional sin purificación.

Una disolución con agitación del 4-{1-[4-(3-dietilamino-propoxi)-fenil]-2-isobutil-1H-imidazol-4-il}-fenol (1,0 eq) en DMF anhidra (5,0 ml) se trató con hidruro de sodio sólido (dispersión al 60% en aceite; 1,0 mmol) en porciones. A la

mezcla de reacción se añadió el mesilato de (4-bromofenil)metanol (1,1 eq) y se agitó a ta durante la noche, según el Procedimiento general T3. A la mezcla de reacción se añadió Et<sub>2</sub>O (30 ml) seguido de H<sub>2</sub>O (10 ml). La fase orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O (2x15 ml) y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se eliminó a vacío. Se obtuvo imidazol puro a partir de la cromatografía con 5-10% de MeOH/DCM (rendimiento de 95 mg).

5 EM m/z 591 (M+H)<sup>+</sup>:

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,7 (d, 2H), 7,5 (d, 2H), 7,32 (d, 2H), 7,21 (d, 2H), 7,11 (s, 1H), 6,96 (m, 4H), 5,03 (s, 2H), 4,07 (t, 2H), 2,5-2,8 (m, 8H), 2,0 (m, 3H), 1,07 (t, 6H), 0,84 (d, 6H) ppm.

#### Ejemplo 480

[3-(4-(2-Butil-1-[4-(6-metoxi-naftalen-2-iloxi)-fenil]-1H-imidazol-4-il)-fenoxi)-propil]-dietil-amina

10 A una disolución con agitación de 1-fluoro-4-nitrobenceno (10 mmoles) en DMF (20 ml) a ta se añadió carbonato de potasio sólido (30 mmoles), seguido de la adición de 6-metoxi-2-naftol (10 mmoles) a la mezcla de reacción y calentamiento a 80°C hasta que la reacción se completó, como se indicó por CCF o HPLC. Después de enfriarse a ta, la mezcla de reacción se vertió en H<sub>2</sub>O (100 ml), se extrajo con EtOAc (2x50 ml), se lavó con H<sub>2</sub>O (2x50 ml) y salmuera (50 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se eliminó a vacío proporcionando el 4-(6-metoxi-naftalen-2-iloxi)-1-nitrobenceno deseado. El producto bruto se usó para la transformación adicional.

15 El producto intermedio de nitro (10 mmoles) obtenido anteriormente se disolvió en EtOAc (50 ml) y se hidrogenó en presencia de 10% de Pd/C (360 mg) hasta que se completó, según el Procedimiento general H, como se indicó por CCF o HPLC. La mezcla de reacción se filtró luego para eliminar el catalizador. El disolvente se eliminó a vacío proporcionando la 4-(6-metoxi-naftalen-2-iloxi)anilina deseada, que se usó directamente para la transformación adicional sin más purificación.

20 A una disolución con agitación de 4'-hidroxiacetofenona (91 mmoles) en DMF (80 ml) a ta se añadió carbonato de potasio sólido (153 mmoles). A la mezcla de reacción se añadió el mesilato preparado a partir de 3-dietilamino-1-propanol y cloruro de metanosulfonilo (76 mmoles) y se calentó a 80°C hasta que se completó según el Procedimiento general Q1, como se indicó por CCF o HPLC. Después de enfriarse a ta, la mezcla de reacción se inactivó tratando la mezcla con bicarbonato sódico saturado. La fase acuosa se vertió en EtOAc (100 ml) y se lavó con H<sub>2</sub>O (2x50 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se eliminó a vacío proporcionando la 1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona deseada. El producto alquilado bruto se usó para la transformación adicional después de purificarse usando cromatografía en columna de gel de sílice (1-4% de MeOH/DCM).

30 A una disolución con agitación de 1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona (4,6 mmoles) en MeOH anhidro (10 ml) a 0°C se añadió tribromhidrato de pirrolidona (1,2 eq., 5,5 mmoles), según el Procedimiento general R1. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 1 h y se dejó que se calentara a ta hasta que se completara, como se indicó por CCF o HPLC. El disolvente se eliminó luego a vacío y la 2-bromo-1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona bruta se usó para la transformación adicional.

35 A una disolución con agitación de una 4-(6-metoxi-naftalen-2-iloxi)anilina (5 mmoles) en DMF anhidra (20 ml) se añadió DIEA (15 mmoles), seguido de la lenta adición de la 2-bromo-1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona descrita anteriormente (4,6 mmoles), según el Procedimiento general R2. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a ta hasta que se completó, como se indicó por CCF o HPLC. La mezcla de reacción se diluyó luego con H<sub>2</sub>O fría y el producto se aisló en EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente a vacío proporcionó el producto deseado. La anilina alquilada bruta se usó para la transformación adicional sin purificación adicional.

40 A una disolución con agitación de 4-(6-metoxi-naftalen-2-iloxi)anilina alquilada descrita anteriormente (4,6 mmoles) en DCM anhidro (10 ml) a 0°C se añadió TEA (3 eq., 15 mmoles), seguido de la lenta adición de cloruro de valerilo (3 eq., 15 mmoles), según el Procedimiento general R3. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 1 h y se dejó que se calentara a ta hasta que se completara, como se indicó por CCF o HPLC. El disolvente se eliminó a vacío y la amida bruta se usó para la transformación adicional.

45 A una disolución con agitación de la anilida N-alquilada (-4,6 mmoles) obtenida como antes en ácido acético (10 ml) se añadió acetato de amonio sólido (92 mmoles) en una porción, según el Procedimiento general R4. La mezcla de reacción se calentó luego a 100°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se trató con disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico mientras se agitaba hasta que el pH fuera 7-8. El contenido se extrajo con EtOAc (2x40 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H<sub>2</sub>O (2x40 ml) y salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente a vacío proporcionó el N-arilimidazol deseado. El producto bruto se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice (2-5% de MeOH/DCM) (rendimiento de 500 mg).

50 EM m/z 578 (M+H)<sup>+</sup>:

55 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,51 (d, 1H), 8,42 (m, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,62 (m, 2H) 7,37 (s, 1H), 7,23 (m, 2H),

7,12 (m, 2H), 7,08 (s, 1H), 6,97-6,79 (m, 2H), 3,98 (t, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,23-3,05 (m, 6H), 2,75 (m, 2H), 2,45 (m, 2H), 1,75-1,48 (m, 4H), 1,37 (t, 6H), 0,80 (m, 3H) ppm.

#### Ejemplo 481

[3-(4-{2-Butil-1-[4-(naftalen-2-iloxi)-fenil]-1H-imidazol-4-il}-fenoxy)-propil]-dietil-amina

5 A una disolución con agitación de 1-fluoro-4-nitrobenceno (10 mmoles) en DMF (20 ml) a ta se añadió carbonato de potasio sólido (30 mmoles), seguido de la adición de 2-naftol (10 mmoles) a la mezcla de reacción y calentamiento a 80°C hasta que la reacción se completó, como se indicó por CCF o HPLC. Después de enfriarse a ta, la mezcla de reacción se vertió en H<sub>2</sub>O (100 ml), se extrajo con EtOAc (2x50 ml), se lavó con H<sub>2</sub>O (2x50 ml) y salmuera (50 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se eliminó a vacío proporcionando el 4-(naftalen-2-iloxi)-1-nitrobenceno deseado. El producto bruto se usó para la transformación adicional.

10 El producto intermedio de nitro (10 mmoles) obtenido anteriormente se disolvió en EtOH (50 ml) y se hidrogenó en presencia de 10% de Pd/C (300 mg) hasta que se completó según el Procedimiento general H, como se indicó por CCF o HPLC. La mezcla de reacción se filtró luego para eliminar el catalizador. El disolvente se eliminó a vacío proporcionando la 4-(naftalen-2-iloxi)anilina deseada, que se usó directamente para la transformación adicional sin más purificación.

15 A una disolución con agitación de 4'-hidroxiacetofenona (91 mmoles) en DMF (80 ml) a ta se añadió carbonato de potasio sólido (153 mmoles). A la mezcla de reacción se añadió el mesilato preparado a partir de 3-dietilamino-1-propanol y cloruro de metanosulfonilo (76 mmoles) y se calentó a 80°C hasta que se completó según el Procedimiento general Q1, como se indicó por CCF o HPLC. Después de enfriarse a ta, la mezcla de reacción se inactivó tratando la mezcla con bicarbonato sódico saturado. La fase acuosa se vertió en EtOAc (100 ml) y se lavó con H<sub>2</sub>O (2x50 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se eliminó a vacío proporcionando la 1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona deseada. El producto alquilado bruto se usó para la transformación adicional después de purificarse usando cromatografía en columna de gel de sílice (1-4% de MeOH/DCM). A una disolución con agitación de 1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona (4,6 mmoles) en MeOH anhidro (10 ml) a 0°C se añadió tribromhidrato de pirrolidona (1,2 eq., 5,5 mmoles), según el Procedimiento general R1. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 1 h y se dejó que se calentara a ta hasta que se completara, como se indicó por CCF o HPLC. El disolvente se eliminó luego a vacío y la 2-bromo-1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona bruta se usó para la transformación adicional.

20 A una disolución con agitación de 4-(naftalen-2-iloxi)anilina (1,2 eq., 5 mmoles) en DMF anhidra (5 ml) se añadió DIEA (3 eq., 15 mmoles), seguido de la lenta adición de la 2-bromo-1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona descrita anteriormente (4,6 mmoles), según el Procedimiento general R2. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a ta hasta que se completó, como se indicó por CCF o HPLC. La mezcla de reacción se diluyó luego con H<sub>2</sub>O fría y el producto se aisló en EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente a vacío proporcionó el producto deseado. La anilina alquilada bruta se usó para la transformación adicional sin purificación adicional.

25 A una disolución con agitación de la 4-(naftalen-2-iloxi)anilina alquilada descrita anteriormente (4,6 mmoles) en DCM anhidro (5 ml) a 0°C se añadió TEA (3 eq., 15 mmoles), seguido de la lenta adición de cloruro de valerilo (3 eq., 15 mmoles), según el Procedimiento general R3. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 1 h y se dejó que se calentara a ta hasta que se completara, como se indicó por CCF o HPLC. El disolvente se eliminó a vacío y la amida bruta se usó para la transformación adicional.

30 A una disolución con agitación de la anilida N-alquilada (-4,6 mmoles) obtenida como antes en ácido acético (10 ml) se añadió acetato de amonio sólido (92 mmoles) en una porción, según el Procedimiento general R4. La mezcla de reacción se calentó luego a 100°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se trató con disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico mientras se agitaba hasta que el pH fuera 7-8. El contenido se extrajo con EtOAc (2x50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H<sub>2</sub>O (50 ml) y salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente a vacío proporcionó el N-arilimidazol deseado. El producto bruto se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice (2-5% de MeOH/DCM) (rendimiento de 170 mg).

EM m/z 548 (M+H)<sup>+</sup>:

35 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,91 (t, 1H), 7,84 (t, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,71 (m, 2H) 7,56-7,42 (m, 4H), 7,32 (m, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,16-7,03 (m, 2H), 7,00-6,86 (m, 2H), 4,02 (t, 2H), 3,00-2,76 (m, 6H), 2,70 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 1,44-1,28 (m, 4H), 1,23 (t, 6H), 0,93 (m, 3H) ppm.

#### Ejemplo 482

2-Butil-4-[4-(4-etil-hexiloxi)-fenil]-1-[4-(4-metoxi-naftalen-1-il-oxi)-fenil]-1H-imidazol

55 A una disolución con agitación de 1-fluoro-4-nitrobenceno (10 mmoles) en DMF (20 ml) a ta se añadió carbonato de potasio sólido (30 mmoles), seguido de la adición de 4-metoxi-1-naftol (10 mmoles) a la mezcla de reacción y

calentamiento a 80°C hasta que la reacción se completó, como se indicó por CCF o HPLC. Después de enfriarse a ta, la mezcla de reacción se vertió en H<sub>2</sub>O (100 ml), se extrajo con EtOAc (2x50 ml), se lavó con H<sub>2</sub>O (2x50 ml) y salmuera (50 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se eliminó a vacío proporcionando el 4-(4-metoxinaftalen-1-iloxi)-1-nitrobenceno deseado. El producto bruto se usó para la transformación adicional.

5 El producto intermedio de nitro (10 mmoles) obtenido anteriormente se disolvió en EtOAc (50 ml) y se hidrogenó en presencia de 10% de Pd/C (360 mg) hasta que se completó, según el Procedimiento general H, como se indicó por CCF o HPLC. La mezcla de reacción se filtró luego para eliminar el catalizador. El disolvente se eliminó a vacío proporcionando la 4-(4-metoxi-naftalen-1-iloxi)anilina deseada, que se usó directamente para la transformación adicional sin más purificación.

10 A una disolución con agitación de 4'-hidroxiafetofenona (91 mmoles) en DMF (80 ml) a ta se añadió carbonato de potasio sólido (153 mmoles). A la mezcla de reacción se añadió el mesilato preparado a partir de 3-dietilamino-1-propanol y cloruro de metanosulfonilo (76 mmoles) y se calentó a 80°C hasta que se completó según el Procedimiento general Q1, como se indicó por CCF o HPLC. Después de enfriarse a ta, la mezcla de reacción se inactivó tratando la mezcla con bicarbonato sódico saturado. La fase acuosa se vertió en EtOAc (100 ml) y se lavó con H<sub>2</sub>O (2x50 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se eliminó a vacío proporcionando la 1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona deseada. El producto alquilado bruto se usó para la transformación adicional después de purificarse usando cromatografía en columna de gel de sílice (1-4% de MeOH/DCM).

20 A una disolución con agitación de 1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona (2,3 mmoles) en MeOH anhidro (5 ml) a 0°C se añadió tribromhidrato de pirrolidona (1,2 eq., 2,7 mmoles), según el Procedimiento general R1. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 1 h y se dejó que se calentara a ta hasta que se completara, como se indicó por CCF o HPLC. El disolvente se eliminó luego a vacío y la 2-bromo-1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona bruta se usó para la transformación adicional.

25 A una disolución con agitación de 4-(4-metoxi-naftalen-1-iloxi)anilina (1,2 eq., 2,5 mmoles) en DMF anhidra (5 ml) se añadió DIEA (3 eq., 7,5 mmoles), seguido de la lenta adición de la 2-bromo-1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona descrita anteriormente (2,3 mmoles), según el Procedimiento general R2. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a ta hasta que se completó, como se indicó por CCF o HPLC. La mezcla de reacción se diluyó luego con H<sub>2</sub>O fría y el producto se aisló en EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente a vacío proporcionó el producto deseado. La anilina alquilada bruta se usó para la transformación adicional.

30 A una disolución con agitación de la 4-(4-metoxinaftalen-1-iloxi)anilina alquilada descrita anteriormente (2,3 mmoles) en DCM anhidro (5 ml) a 0°C se añadió TEA (3 eq., 7,5 mmoles), seguido de la lenta adición de cloruro de valerilo (3 eq., 7,5 mmoles), según el Procedimiento general R3. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 1 h y se dejó que se calentara a ta hasta que se completara, como se indicó por CCF o HPLC. El disolvente se eliminó a vacío y la amida bruta se usó para la transformación adicional.

40 A una disolución con agitación de la anilida N-alquilada (2,3 mmoles) obtenida como antes en ácido acético (5 ml) se añadió acetato de amonio sólido (46 mmoles) en una porción, según el Procedimiento general R4. La mezcla de reacción se calentó luego a 100°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se trató con disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico mientras se agitaba hasta que el pH fuera 7-8. El contenido se extrajo con EtOAc (2x30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H<sub>2</sub>O (2x30 ml) y salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente a vacío proporcionó el N-arilimidazol deseado. El producto bruto se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice (2-5% de MeOH/DCM) (rendimiento de 213 mg).

EM m/z 578 (M+H)<sup>+</sup>:

45 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,35 (dd, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,55 (m, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,15 (t, 1H), 7,04 (m, 2H), 6,90 (m, 2H), 6,80 (d, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,95 (t, 2H), 3,00-2,87 (m, 6H), 2,67 (t, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,38 (m, 2H), 1,21 (t, 6H), 0,95 (m, 3H) ppm.

#### Ejemplo 483

[3-(4-{2-Butil-1-[4-(dibenzofuran-2-iloxi)-fenil]-1H-imidazol-4-ilfenoxi}-propil)-dietil-amina

50 A una disolución con agitación de 1-fluoro-4-nitrobenceno (10 mmoles) en DMF (20 ml) a ta se añadió carbonato de potasio sólido (30 mmoles), seguido de la adición de 2-hidroxidibenzofurano (10 mmoles) a la mezcla de reacción y calentamiento a 80°C hasta que la reacción se completó, como se indicó por CCF o HPLC. Después de enfriarse a ta, la mezcla de reacción se vertió en H<sub>2</sub>O (100 ml), se extrajo con EtOAc (2x50 ml), se lavó con H<sub>2</sub>O (2x50 ml) y salmuera (50 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se eliminó a vacío proporcionando el 4-(dibenzofuran-2-iloxi)-1-nitrobenceno deseado. El producto bruto se usó para la transformación adicional.

55 El producto intermedio de nitro (10 mmoles) obtenido anteriormente se disolvió en EtOAc (50 ml) y se hidrogenó en presencia de 10% de Pd/C (360 mg) hasta que se completó, según el Procedimiento general H, como se indicó por

CCF o HPLC. La mezcla de reacción se filtró luego para eliminar el catalizador. El disolvente se eliminó a vacío proporcionando la 4-(dibenzofuran-2-iloxi)anilina deseada, que se usó directamente para la transformación adicional sin más purificación.

5 A una disolución con agitación de 4'-hidroxiacetofenona (91 mmoles) en DMF (80 ml) a ta se añadió carbonato de potasio sólido (153 mmoles). A la mezcla de reacción se añadió el mesilato preparado a partir de 3-dietilamino-1-propanol y cloruro de metanosulfonilo (76 mmoles) y se calentó a 80°C hasta que se completó según el Procedimiento general Q1, como se indicó por CCF o HPLC. Después de enfriarse a ta, la mezcla de reacción se inactivó tratando la mezcla con bicarbonato sódico saturado. La fase acuosa se vertió en EtOAc (100 ml) y se lavó con H<sub>2</sub>O (2x50 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se eliminó a vacío proporcionando la 1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona deseada. El producto alquilado bruto se usó para la transformación adicional después de purificarse usando cromatografía en columna de gel de sílice (1-4% de MeOH/DCM).

15 A una disolución con agitación de 1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona (2,3 mmoles) en MeOH anhidro (5 ml) a 0°C se añadió tribromhidrato de pirrolidona (1,2 eq, 2,7 mmoles), según el Procedimiento general R1. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 1 h y se dejó que se calentara a ta hasta que se completara, como se indicó por CCF o HPLC. El disolvente se eliminó luego a vacío y la 2-bromo-1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona bruta se usó para la transformación adicional.

20 A una disolución con agitación de 4-(dibenzofuran-2-iloxi)anilina (1,2 eq., 2,5 mmoles) en DMF anhidra (5 ml) se añadió DIEA (3 eq., 7,5 mmoles), seguido de la lenta adición de la 2-bromo-1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona descrita anteriormente (2,3 mmoles), según el Procedimiento general R2. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a ta hasta que se completó, como se indicó por CCF o HPLC. La mezcla de reacción se diluyó luego con H<sub>2</sub>O fría y el producto se aisló en EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente a vacío proporcionó el producto deseado. La anilina alquilada bruta se usó para la transformación adicional.

25 A una disolución con agitación de la 4-(dibenzofuran-2-iloxi)anilina alquilada descrita anteriormente (-2,3 mmoles) en DCM anhidro (5 ml) a 0°C se añadió TEA (3 eq., 7,5 mmoles), seguido de la lenta adición de cloruro de valerilo (3 eq., 7,5 mmoles), según el Procedimiento general R3. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 1 h y se dejó que se calentara a ta hasta que se completara, como se indicó por CCF o HPLC. El disolvente se eliminó a vacío y la amida bruta se usó para la transformación adicional.

30 A una disolución con agitación de la anilida N-alquilada (2,3 mmoles) obtenida como antes en ácido acético (5 ml) se añadió acetato de amonio sólido (46 mmoles) en una porción, según el Procedimiento general R4. La mezcla de reacción se calentó luego a 100°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se trató con disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico mientras se agitaba hasta que el pH fuera 7-8. El contenido se extrajo con EtOAc (2x30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H<sub>2</sub>O (2x30 ml) y salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente a vacío proporcionó el N-arilimidazol deseado. El producto bruto se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice (2-5% de MeOH/DCM) (rendimiento de 164 mg).

35 EM m/z 588 (M+H)<sup>+</sup>:

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,92 (d, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,62 (d, 2H), 7,51 (t, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,32-7,26 (m, 3H), 7,23 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,13-7,09 (m, 1H), 6,91 (d, 2H), 4,08 (t, 2H), 2,97-2,75 (m, 6H), 2,69 (t, 2H), 2,19 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,39-1,25 (m, 2H), 1,29 (t, 6H), 0,89 (t, 3H) ppm.

#### Ejemplo 485

[3-(4-{2-Butil-4-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-imidazol-1-il}-fenoxi)-propil]-dietil-amina

45 Una mezcla de 4-fluoroacetofona (50 mmoles), 4-clorofenol (75 mmoles, 1,5 eq), carbonato de cesio (150 mmoles, 3 eq) y DMSO anhidro (80 ml) se calentó con agitación a 90°C durante 20 h (monitorizada por CCF). Después de enfriarse a ta, la mezcla de reacción se trató con H<sub>2</sub>O fría (150 ml) y la mezcla resultante se extrajo con éter (4x100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaOH 2 N (4x100 ml), H<sub>2</sub>O (2x100 ml) y salmuera (100 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La 1-[4-(4-clorofenoxi)fenil]etanona bruta se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con 5-10% de EtOAc en hexano) dando 4-(4'-clorofenoxi)acetofenona como un sólido prácticamente incoloro (rendimiento: 80%).

50 A una disolución con agitación de 4-fluoronitrobenceno (50 mmoles) y 3-dietilaminopropanol (70 mmoles) disuelta en THF anhidro (50 ml) a 0°C y bajo una corriente de nitrógeno se añadió KOBu<sup>t</sup> (70 mmoles) en porciones, y la mezcla de reacción se dejó que se calentara hasta ta y se agitó durante la noche, según el Procedimiento general L1. La mezcla de reacción se trató luego con H<sub>2</sub>O fría (80 ml) y se extrajo con EtOAc (3x100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2x60 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La evaporación del disolvente a vacío proporcionó la N,N-dietil-N-[3-(4-nitrofenoxi)propil]amina deseada, que se usó para la transformación adicional sin más purificación (rendimiento: ~98%).

La N,N-dietil-N-[3-(4-nitrofenoxi)propil]amina bruta (~33 mmoles) se disolvió en MeOH (50 ml) y se hidrogenó en presencia de 10% de Pd/C (0,8 g) hasta que la reacción se completó, como se indicó por EM-CL (~4 h), según el Procedimiento general H. La mezcla de reacción se filtró luego para eliminar el catalizador. El disolvente se eliminó a alto vacío proporcionando N,N-dietil-N-[3-(4-nitrofenoxi)propil]amina que se usó directamente para la transformación adicional sin más purificación (rendimiento: ~96%).

Se disolvió 1-[4-(4-clorofenoxi)fenil]etanona (24 mmoles) en 1,4-dioxano (100 ml) y se añadió tribromhidrato de piridina (25,2 mmoles, 1,05 eq), según el Procedimiento general R1. Después de agitarse a ta durante 7 h (monitorizada por CCF), la reacción se inactivó con H<sub>2</sub>O fría (100 ml). La mezcla resultante se extrajo con éter (4x100 ml). Los extractos de éter combinados se lavaron con salmuera (3x50 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó luego a vacío y la 2-bromo-1-[4-(4-clorofenoxi)fenil]etanona bruta se usó directamente para la transformación adicional.

A una disolución con agitación de N,N-dietil-N-[3-(4-nitrofenoxi)propil]amina fría en hielo (22 mmoles, 1,1 eq) disuelta en DCM (40 ml) se añadió gota a gota una disolución de la 2-bromo-1-[4-(4-clorofenoxi)fenil]etanona (20 mmoles) disuelta en DMF (30 ml), según el Procedimiento general R2. La mezcla se agitó a 0°C durante 3 h y luego se dejó que se calentara hasta ta, continuando la agitación durante 2 h adicionales (monitorizada por EM-CL). La mezcla de reacción se trató con bicarbonato sódico saturado (100 ml) y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (4x100 ml). Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con salmuera (3x50 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a vacío y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 10% de MeOH en EtOAc + 0,2% de TEA (rendimiento global de 1-[4-(4-clorofenoxi)fenil]etanona: 60%).

A una disolución con agitación de la anilina alquilada descrita anteriormente (10 mmoles) disuelta en DCM anhidro (100 ml) a 0°C se añadió TEA (40 mmoles, 4 eq), seguido de una lenta adición de cloruro de valerilo (20 mmoles, 2 eq), según el Procedimiento general R3. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 2 h y se dejó que se calentara a ta hasta que se completara, como se indicó por EM-CL. El disolvente se eliminó a vacío y la amida bruta se usó directamente para la transformación adicional.

La amida bruta descrita anteriormente (~6 mmoles) se suspendió en ácido acético (10 ml) y se añadió acetato de amonio (exceso, ~30 eq), según el Procedimiento general R4. La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 6 h (como se monitoriza por EM-CL). La mezcla de reacción se enfrió luego y se neutralizó con bicarbonato sódico saturado y carbonato sódico sólido. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (4x100 ml). Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con H<sub>2</sub>O (2x60 ml) y salmuera (2x60 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a vacío y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 10% de MeOH en EtOAc + 0,2% de TEA proporcionando el Ejemplo 485.

EM m/z 532 (M+H)<sup>+</sup>:

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,83 (t, 3H), 1,04 (t, 6H), 1,28 (m, 2H), 1,63 (m, 2H), 1,96 (m, 2H), 2,56 (q, 4H), 2,61-2,65 (m, 4H), 4,06 (t, 2H), 6,93 (d, 2H), 6,98 (d, 2H), 7,00 (d, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,22 (d, 2H), 7,26 (d, 2H), 7,76 (d, 2H) ppm.

### Ejemplo 486

[3-(4-{2-(4-terc-Butil-ciclohexil)-1-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-1H-imidazol-4-il}-fenoxi)-propil]-dietil-amina

A una disolución con agitación de 1-[4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil]etanona (80 mmoles) en MeOH (200 ml) a ta se añadió tribromhidrato de pirrolidona (96 mmoles, 1,2 eq) en porciones a ta, según el Procedimiento general R1. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h (monitorizada por EM-CL). El disolvente se eliminó luego a vacío y la 2-bromo-1-[4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil]etanona bruta se usó directamente para la transformación adicional.

La disolución de la 2-bromo-1-[4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil]etanona bruta disuelta en DMF anhidra (180 ml) se enfrió a 0°C y se añadió 4-(4'-clorofenoxi)anilina (88 mmoles, 1,1 eq), seguido de la lenta adición de DIEA (240 mmoles, 3 eq), según el Procedimiento general R2. Después de agitarse a 0°C durante 1 h y a ta durante 4 h adicionales, la mezcla de reacción se trató con bicarbonato sódico saturado (250 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (4x200 ml). Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con salmuera (3x100 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a vacío y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 10% de MeOH en EtOAc + 0,2% de TEA.

Se añadió lentamente cloruro de oxaílo (420 mmoles, 3 eq) a una disolución fría en hielo de ácido 4-t-butilciclohexanocarboxílico (140 mmoles) disuelta en DCM anhidro (80 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 3 h y a ta durante 3 h adicionales. El disolvente se eliminó a vacío, y el cloruro de ácido resultante se bombeó a alto vacío durante aproximadamente 30 min, y se usó para la siguiente etapa de reacción sin más purificación.

A una disolución con agitación de la 2-[4-(4-clorofenoxi)-fenilamino]-1-[4-(3-dietilamino-propoxi)-fenil]-etanona descrita anteriormente (35 mmoles) disuelta en DCM anhidro (200 ml) a 0°C se añadió TEA (140 mmoles, 4 eq),

seguido de una lenta adición del cloruro de ácido recientemente preparado (70 mmoles, 2 eq). La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 2 h y se dejó que se calentara a ta hasta que se completara, como se indicó por EM-CL. El disolvente se eliminó a vacío y la amida bruta se usó directamente para la transformación adicional.

- 5 La amida bruta descrita anteriormente (~35 mmoles) se suspendió en ácido acético (50 ml) y se añadió acetato de amonio (exceso, ~30 eq), según el Procedimiento general R4. La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 6 h (como se monitoriza por EM-CL). La mezcla de reacción se enfrió luego y se neutralizó con bicarbonato sódico saturado y carbonato sódico sólido. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (4x200 ml). Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con H<sub>2</sub>O (2x100 ml) y salmuera (2x100 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a vacío y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 10% de MeOH en EtOAc + 0,2% de TEA proporcionando el compuesto del título como mezcla de cis/trans (relación 1:2) (rendimiento de 14,5 g).

CL: 1,06 min; EM: m/z 614 (M+H)<sup>+</sup>

#### Ejemplo 487

- 15 [3-{4-[1-[4-(4-Cloro-fenoxi)-fenil]-2-(4-etil-ciclohexil)-1H-imidazol-4-il]-fenoxi}-propil]-dietil-amina

A una disolución con agitación de 1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona (80 mmoles) en MeOH (200 ml) a ta se añadió tribromhidrato de pirrolidona (96 mmoles, 1,2 eq) en porciones a ta, según el Procedimiento general R1. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h (monitorizada por EM-CL). El disolvente se eliminó luego a vacío y la 2-bromo-1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona bruta se usó directamente para la transformación adicional.

- 20 La disolución de la 2-bromo-1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona bruta disuelta en DMF anhidra (180 ml) se enfrió a 0°C y se añadió 4-(4'-clorofenoxi)anilina (88 mmoles, 1,1 eq), seguido de añadir lentamente DIEA (240 mmoles, 3 eq), según el Procedimiento general R2. Después de agitarse a 0°C durante 1 h y a ta durante 4 h adicionales, la mezcla de reacción se trató con bicarbonato sódico saturado (250 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (4x200 ml). Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con salmuera (3x100 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a vacío y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 10% de MeOH en EtOAc + 0,2% de TEA (rendimiento: 45%).

- 25 Se añadió lentamente cloruro de oxaílo (3 mmoles, 3 eq) a una disolución fría en hielo de ácido *trans*-4-etilciclohexanocarboxílico (1 mmol) disuelta en DCM anhidro (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2 h y a ta durante 1 h adicional. El disolvente se eliminó a vacío y el cloruro de ácido resultante se bombeó a alto vacío durante aproximadamente 30 min, y se usó sin más purificación.

- 30 A una disolución con agitación de la 2-[4-(4-clorofenoxi)-fenilamino]-1-[4-(3-dietilamino-propoxi)-fenil]-etanona (0,3 mmoles) descrita anteriormente disuelta en DCM anhidro (10 ml) a 0°C se añadió TEA (1,2 mmoles, 4 eq), seguido de la lenta adición del cloruro de ácido recientemente preparado (~1 mmol, ~3 eq). La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 2 h y se dejó que se calentara a ta hasta que se completara, como se indicó por EM-CL. El disolvente se eliminó a vacío y la amida bruta se usó directamente para la transformación adicional.

- 35 A una disolución con agitación de la amida descrita anteriormente (-0,3 mmoles) en ácido acético (2 ml) se añadió acetato de amonio (exceso, ~30 eq.), según el Procedimiento general R4. La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 3 h (como se monitoriza por EM-CL). La mezcla de reacción se enfrió luego a ta y se neutralizó con bicarbonato sódico saturado. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3x50 ml). Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con salmuera (3x20 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a vacío y el producto puro se obtuvo por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 10% de MeOH/EtOAc + 0,2% de Et<sub>3</sub>N (rendimiento de 123 mg).

EM m/z 586 (M+H)<sup>+</sup>:

- 45 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,85 (t, 3H), 1,06 (t, 6H), 1,16-1,82 (m, 12H), 1,96 (m, 2H), 2,61 (q, 4H), 2,68 (t, 2H), 4,01 (t, 2H), 6,89 (d, 2H), 7,03 (d, 2H), 7,06 (d, 2H), 7,08 (s, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,68 (d, 2H) ppm.

#### Ejemplo 489

Éster metílico de ácido [4-{1-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-4-[4-(3-dietilaminopropoxi)-fenil]-1H-imidazol-2-il]-butírico

- 50 Como se describe en el Ejemplo 406, se disolvió 2-[4-(4-clorofenoxi)-fenilamino]-1-[4-(3-dietilamino-propoxi)-fenil]-etanona (0,5 mmoles) en DCM anhidro (10 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadió TEA (2 mmoles, 4 eq) a la mezcla de reacción, seguido de la lenta adición de 4-(cloroformil)butirato de metilo (1,5 mmoles, 3 eq), según el Procedimiento general R3. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 2 h y se dejó que se calentara a ta hasta que se completara, como se indicó por EM-CL. El disolvente se eliminó a vacío y la amida bruta se usó directamente para la transformación adicional.

A una disolución con agitación de la amida descrita anteriormente en ácido acético (2 ml) se añadió acetato de

amonio (exceso, ~30 eq), según el Procedimiento general R4. La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 3 h (como se monitoriza por EM-CL). La mezcla de reacción se enfrió luego y se neutralizó con bicarbonato sódico saturado. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3x50 ml). Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con salmuera (3x20 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a vacío y el producto puro se obtuvo por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 10% de MeOH en EtOAc + 0,2% de TEA (rendimiento: ~70%) (rendimiento de 202 mg).

EM m/z 576 (M+H)<sup>+</sup>:

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,04 (t, 6H), 1,94 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 2,39 (t, 2H), 2,56 (q, 4H), 2,63 (t, 2H), 2,72 (t, 2H), 3,59 (s, 3H), 4,02 (t, 2H), 6,91 (d, 2H), 7,03 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 7,14 (s, 1H), 7,29 (d, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,68 (d, 2H) ppm.

### Ejemplo 491

[3-(4-{1-[4-(Bifenil-4-iloxi)-fenil]-2-butil-1H-imidazol-4-il}-fenoxy)-propil]-dietil-amina

A una disolución con agitación de 1-fluoro-4-nitrobenceno (10 mmoles) en DMF (20 ml) a temperatura ambiente se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sólido (30 mmoles), seguido de la adición de 4-hidroxibifenilo (10 mmoles) a la mezcla de reacción y calentamiento a 80°C hasta que la reacción se completó, como se indicó por CCF o HPLC. Después de enfriarse a temperatura ambiente a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en EtOAc (100 ml), se lavó con agua (2x50 ml) y salmuera (50 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se eliminó a vacío proporcionando el 4-(bifenil-4-oxi)-1-nitrobenceno deseado. El producto bruto se usó para la transformación adicional.

El producto intermedio de nitro (10 mmoles) obtenido anteriormente se disolvió en EtOAc (40 ml) y se hidrogenó en presencia de 10% de Pd/C (360 mg) hasta que se completó, como se indicó por CCF o HPLC. La mezcla de reacción se filtró luego para eliminar el catalizador. El disolvente se eliminó a vacío proporcionando la 4-(bifenil-4-oxi)anilina deseada, que se usó directamente para la transformación adicional sin más purificación.

A una disolución con agitación de 4'-hidroxiacetofenona (91 mmoles) en DMF (80 ml) a temperatura ambiente se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sólido (153 mmoles). A la mezcla de reacción se añadió el mesilato de 3-dietilamino-9-propanol y cloruro de metanosulfonilo (76 mmoles) y se calentó a 80°C hasta que se completó, como se indicó por CCF o HPLC. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó tratando la mezcla con bicarbonato sódico saturado. La fase acuosa se vertió en EtOAc (100 ml) y se lavó con agua (2x50 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se eliminó a vacío proporcionando el producto deseado. El producto alquilado bruto se usó para la transformación adicional después de purificarse usando cromatografía en columna de gel de sílice (1-4% de metanol/DCM).

A una disolución con agitación de 1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona (2,4 mmoles) en MeOH anhidro (5 ml) a 0°C se añadió tribromhidrato de pirrolidona (1,2 eq., 2,9 mmoles), según el Procedimiento general R1. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 1 h y se dejó que se calentara a ta hasta que se completara, como se indicó por CCF o HPLC. El disolvente se eliminó luego a vacío y la 2-bromo-1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona bruta se usó para la transformación adicional.

A una disolución con agitación de 4-(bifenil-4-oxi)anilina (1,2 eq., 2,5 mmoles) en DMF anhidra (5 ml) se añadió DIEA (3 eq., 6 mmoles), seguido de la lenta adición de la 2-bromo-1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona descrita anteriormente (2,4 mmoles), según el Procedimiento general R2. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a ta hasta que se completó, como se indicó por CCF o HPLC. La mezcla de reacción se diluyó luego con H<sub>2</sub>O fría y el producto se aisló en EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente a vacío proporcionó el producto deseado. La anilina alquilada bruta se purificó por cromatografía (gel de sílice). Se obtuvo producto puro a partir del 2-4% de MeOH/DCM (rendimiento del ~13%

A una disolución con agitación de la 4-(bifenil-4-oxi)anilina alquilada descrita anteriormente (0,3 mmoles) en DCM anhidro (3 ml) a 0°C se añadió TEA (3 eq., 0,9 mmoles), seguido de la lenta adición de cloruro de valerilo (3 eq., 0,9 mmoles), según el Procedimiento general R3. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 1 h y se dejó que se calentara a ta hasta que se completara, como se indicó por CCF o HPLC. El disolvente se eliminó a vacío y la amida bruta se usó para la transformación adicional.

A una disolución con agitación de la anilida N-alquilada (~0,3 mmoles) obtenida como antes en ácido acético (3 ml) se añadió acetato de amonio sólido (6 mmoles) en una porción, según el Procedimiento general R4. La mezcla de reacción se calentó luego a 100°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se trató con disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico mientras se agitaba hasta que el pH fuera 7-8. El contenido se extrajo con EtOAc (2x15 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H<sub>2</sub>O (2x15 ml) y salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente a vacío proporcionó el N-arilimidazol deseado. El producto bruto se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice (2-5% de MeOH/DCM).

EM m/z 574 (M+H)<sup>+</sup>

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,86 (d, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,25 (d, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,94 (d, 2H), 6,81 (d, 2H), 6,80 (d, 1H), 4,12 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 2,98-2,79 (m, 6H), 2,60 (t, 2H), 2,21-2,19 (m, 2H), 2,15-2,05 (m, 1H), 1,78-1,72 (m, 2H), 1,59-1,50 (m, 2H), 1,36-1,24 (m, 4H), 1,21 (t, 6H), 0,84 (m, 4H), 0,79 (m, 3H) ppm

#### Ejemplo 492

5 [3-(4-{1-[4-[4-Bromo-fenoxi]-fenil]-2-butil-1H-imidazol-4-il}-fenoxi)-propil]-dietil-amina

A una disolución con agitación de 1-fluoro-4-nitrobenceno (10 mmoles) en DMF (20 ml) a ta se añadió carbonato de potasio sólido (30 mmoles), seguido de la adición de 4-bromofenol (10 mmoles) a la mezcla de reacción y calentamiento a 80°C hasta que la reacción se completó, como se indicó por CCF o HPLC. Después de enfriarse a ta, la mezcla de reacción se vertió en EtOAc (100 ml), se lavó con H<sub>2</sub>O (2x50 ml) y salmuera (50 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se eliminó a vacío proporcionando el 4-bromofenoxi-1-nitrobenceno deseado. El producto bruto se usó para la transformación adicional.

El producto intermedio de nitro (10 mmoles) obtenido anteriormente se disolvió en EtOAc (50 ml) y se hidrogenó en presencia de 10% de Pd/C (360 mg) hasta que se completó, según el Procedimiento general H, como se indicó por CCF o HPLC. La mezcla de reacción se filtró luego para eliminar el catalizador. El disolvente se eliminó a vacío proporcionando la 4-bromofenoxianilina deseada, que se usó directamente para la transformación adicional sin purificación adicional.

A una disolución con agitación de 4'-hidroxiacetofenona (91 mmoles) en DMF (80 ml) a ta se añadió carbonato de potasio sólido (153 mmoles). A la mezcla de reacción se añadió el mesilato preparado a partir de 3-dietilamino-1-propanol y cloruro de metanosulfonilo (76 mmoles) y se calentó a 80°C hasta que se completó según el Procedimiento general Q1, como se indicó por CCF o HPLC. Después de enfriarse a ta, la mezcla de reacción se inactivó tratando la mezcla con bicarbonato sódico saturado. La fase acuosa se vertió en EtOAc (100 ml) y se lavó con H<sub>2</sub>O (2x50 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se eliminó a vacío proporcionando la 1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona deseada. El producto alquilado bruto se usó para la transformación adicional después de purificarse usando cromatografía en columna de gel de sílice (1-4% de MeOH/DCM).

A una disolución con agitación de 1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona (2,4 mmoles) en MeOH anhidro (5 ml) a 0°C se añadió tribromhidrato de pirrolidona (1,2 eq., 2,9 mmoles), según el Procedimiento general R1. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 1 h y se dejó que se calentara a ta hasta que se completara, como se indicó por CCF o HPLC. El disolvente se eliminó luego a vacío y la 2-bromo-1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona bruta se usó para la transformación adicional.

A una disolución con agitación de 4-bromofenoxianilina (1,2 eq., 2,5 mmoles) en DMF anhidra (5 ml) se añadió DIEA (3 eq., 7,5 mmoles), seguido de la lenta adición de la 2-bromo-1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona descrita anteriormente (2,4 mmoles), según el Procedimiento general R2. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a ta hasta que se completó, como se indicó por CCF o HPLC. La mezcla de reacción se diluyó luego con H<sub>2</sub>O fría y el producto se aisló en EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente a vacío proporcionó el producto deseado. La anilina alquilada bruta se purificó por cromatografía (gel de sílice). Se obtuvo producto puro a partir del 2-4% de MeOH/DCM.

A una disolución con agitación de la 4-bromofenoxianilina alquilada descrita anteriormente (0,45 mmoles) en DCM anhidro (5 ml) a 0°C se añadió TEA (3 eq., 1,35 mmoles), seguido de la lenta adición de cloruro de valerilo (3 eq., 1,35 mmoles), según el Procedimiento general R3. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 1 h y se dejó que se calentara a ta hasta que se completara, como se indicó por CCF o HPLC. El disolvente se eliminó a vacío y la amida bruta se usó para la transformación adicional.

A una disolución con agitación de la anilida N-alquilada (~0,45 mmoles) obtenida como antes en ácido acético (3 ml) se añadió acetato de amonio sólido (9 mmoles) en una porción, según el Procedimiento general R4. La mezcla de reacción se calentó luego a 100°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se trató con disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico mientras se agitaba hasta que el pH fuera 7-8. El contenido se extrajo con EtOAc (2x15 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H<sub>2</sub>O (2x15 ml) y salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente a vacío proporcionó el N-arilimidazol deseado. El producto bruto se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice (2-5% de MeOH/DCM) (rendimiento de 66 mg).

50 EM m/z 577 (M+H)<sup>+</sup>:

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,63 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 7,23 (d, 2H), 7,08 (s, 1H), 7,02 (d, 2H), 6,90 (d, 2H), 6,83 (d, 2H), 4,05 (t, 2H), 2,92-2,72 (m, 6H), 2,60 (t, 2H), 2,05-2,15 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,33 (m, 2H), 1,20 (t, 6H), 0,80 (t, 3H) ppm

#### Ejemplo 494

(3-{4-[2-Butil-1-(4-p-toliloxi-fenil)-1H-imidazol-4-il]-fenoxi}-propil)-dietil-amina

5 Se disolvió 3-dietilaminopropanol (20 mmoles, 1 eq) en DCM (25 ml), se añadió TEA (40 mmoles, 2 eq) y la mezcla se enfrió a 0°C. A esta mezcla se añadió lentamente con agitación cloruro de metanosulfonilo (30 mmoles, 1,5 eq) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante una hora y a ta durante otra hora (hasta que la reacción se completó por HPLC). El disolvente se eliminó y a ésta se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado. El producto se extrajo con EtOAc (3 x) y se lavó con bicarbonato sódico y agua. El disolvente se eliminó a vacío.

10 El mesilato de la etapa previa (20 mmoles, 1 eq) se disolvió en DMF anhidra (25 ml) a la que se añadieron 4-hidroxiacetofenona (20 mmoles, 1 eq) y carbonato de potasio (60 mmoles, 3 eq). La mezcla se calentó a reflujo a 85°C durante 18 h (hasta que la reacción se completó por HPLC), tras lo cual se enfrió a ta. A la mezcla se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado, que luego se transfirió a un embudo de decantación. El producto se extrajo con EtOAc y se lavó con bicarbonato sódico y agua. El disolvente se eliminó a vacío y el producto 1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona se purificó por cromatografía ultrarrápida (aumentando el gradiente hasta el 10% de MeOH en DCM). El rendimiento global fue del 60%.

15 A una disolución con agitación de 1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona (2 mmoles) en MeOH anhidro (6 ml) a 0°C se añadió tribromhidrato de pirrolidona (1,2 eq), según el Procedimiento general R1. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 1 h y se dejó que se calentara a ta hasta que se completara, como se indicó por CCF o HPLC. El disolvente se eliminó luego a vacío y la 2-bromo-1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona bruta se usó para la transformación adicional.

20 A una disolución de 4-tolilioxianilina (1 eq, 2 mmoles) en DMF anhidra (6 ml) se añadió DIEA (3 eq, 6 mmoles), seguido de la adición de la 2-bromo-1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona descrita anteriormente (2 mmoles), según el Procedimiento general R2. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a ta hasta que se completó, como se indicó por CCF o HPLC. La mezcla de reacción se diluyó luego con agua fría y el producto se aisló en EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente a vacío proporcionó el producto deseado. La anilina alquilada bruta se purificó por cromatografía (gel de sílice). Se obtuvo producto puro a partir del 2-4% de MeOH/DCM (rendimiento del 56%).

25 A una disolución con agitación de la anilina alquilada descrita anteriormente (1 mmol) en DCM anhidro (4 ml) a 0°C se añadió TEA (3 eq, 3 mmoles), seguido de una lenta adición de cloruro de valerilo (3 eq, 3 mmoles), según el Procedimiento general R3. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 1 h y se dejó que se calentara a ta hasta que se completara, como se indicó por CCF o HPLC. El disolvente se eliminó a vacío y la amida bruta se usó para la transformación adicional.

30 A una disolución con agitación de la amida descrita anteriormente (1 mmol) en ácido acético (4 ml) se añadió acetato de amonio (20 eq), según el Procedimiento general R4. La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió luego a ta y se neutralizó con disolución saturada de bicarbonato sódico. El procesamiento extractivo usual con EtOAc dio el imidazol producto, que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice). Se obtuvo producto puro a partir del 4-6% de MeOH/DCM (rendimiento de 204 mg).

35 EM m/z 512 (M+H)<sup>+</sup>:

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,68 (d, 2H), 7,23 (d, 2H), 7,19 (d, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,97 (d, 2H), 6,87 (d, 2H), 4,04 (t, 2H), 2,88-2,96 (m, 8H), 2,36 (s, 3H), 2,12 (m, 2H), 1,59 (m, 2H), 1,23(m, 2H), 1,18 (t, 6H), 0,83 (t, 3H) ppm

#### Ejemplo 495

[3-(4-{2-Butil-1-[4-(4-fluoro-fenoxi)-fenil]-1H-imidazol-4-il}-fenoxi)-propil]-dietil-amina

40 A una disolución con agitación de 1-fluoro-4-nitrobenceno (10 mmoles) en DMF (20 ml) a ta se añadió carbonato de potasio sólido (30 mmoles), seguido de la adición de 4-fluorofenol (10 mmoles) a la mezcla de reacción y calentamiento a 80°C hasta que la reacción se completó, como se indicó por CCF o HPLC. Después de enfriarse a ta, la mezcla de reacción se vertió en EtOAc (100 ml), se lavó con H<sub>2</sub>O (2x50 ml) y salmuera (50 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se eliminó a vacío proporcionando el 4-fluorofenoxi-1-nitrobenceno deseado. El producto bruto puede usarse para la transformación adicional.

45 El producto intermedio de nitro (10 mmoles) obtenido anteriormente se disolvió en EtOAc (30 ml) y se hidrogenó en presencia de 10% de Pd/C (360 mg) hasta que se completó, según el Procedimiento general H, como se indicó por CCF o HPLC. La mezcla de reacción se filtró luego para eliminar el catalizador. El disolvente se eliminó a vacío proporcionando la 4-fluorofenoxianilina deseada, que se usó directamente para la transformación adicional sin purificación adicional.

50 A una disolución con agitación de 4'-hidroxiacetofenona (91 mmoles) en DMF (80 ml) a ta se añadió carbonato de potasio sólido (153 mmoles). A la mezcla de reacción se añadió el mesilato preparado a partir de 3-dietilamino-1-propanol y cloruro de metanosulfonilo (76 mmoles) y se calentó a 80°C hasta que se completó según el Procedimiento general Q1, como se indicó por CCF o HPLC. Después de enfriarse a ta, la mezcla de reacción se inactivó tratando la mezcla con bicarbonato sódico saturado. La fase acuosa se vertió en EtOAc (100 ml) y se lavó con H<sub>2</sub>O (2x50 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se eliminó a

vacío proporcionando la 1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona deseada. El producto alquilado bruto se usó para la transformación adicional después de purificarse usando cromatografía en columna de gel de sílice (1-4% de MeOH/DCM).

5 A una disolución con agitación de 1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona (2,3 mmoles) en MeOH anhidro (5 ml) a 0°C se añadió tribromhidrato de pirrolidona (1,2 eq., 2,8 mmoles), según el Procedimiento general R1. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 1 h y se dejó que se calentara a ta hasta que se completara, como se indicó por CCF o HPLC. El disolvente se eliminó luego a vacío y la 2-bromo-1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona bruta se usó para la transformación adicional.

10 A una disolución con agitación de 4-fluorofenoxianilina (1,2 eq., 2,5 mmoles) en DMF anhidra (5 ml) se añadió DIEA (3 eq., 7,5 mmoles), seguido de la lenta adición de la 2-bromo-1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona descrita anteriormente (2,3 mmoles), según el Procedimiento general R2. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a ta hasta que se completó, como se indicó por CCF o HPLC. La mezcla de reacción se diluyó luego con H<sub>2</sub>O fría y el producto se aisló en EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente a vacío proporcionó el producto deseado. La anilina alquilada bruta se purificó por cromatografía (gel de sílice). Se obtuvo producto puro a partir del 2-4% de MeOH/DCM (rendimiento del ~30%).

15 A una disolución con agitación de la 4-fluorofenoxianilina alquilada descrita anteriormente (0,8 mmoles) en DCM anhidro (5 ml) a 0°C se añadió TEA (3 eq., 2,4 mmoles), seguido de la lenta adición de cloruro de valerilo (3 eq., 2,4 mmoles), según el Procedimiento general R3. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 1 h y se dejó que se calentara a ta hasta que se completara, como se indicó por CCF o HPLC. El disolvente se eliminó a vacío y la amida bruta se usó para la transformación adicional.

20 A una disolución con agitación de la anilida N-alquilada (~0,8 mmoles) obtenida como antes en ácido acético (3 ml) se añadió acetato de amonio sólido (16 mmoles) en una porción, según el Procedimiento general R4. La mezcla de reacción se calentó luego a 100°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se trató con disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico mientras se agitaba hasta que el pH fuera 7-8. El contenido se extrajo con EtOAc (2x15 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H<sub>2</sub>O (2x15 ml) y salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente a vacío proporcionó el N-arilimidazol deseado. El producto bruto se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice (2-5% de MeOH/DCM) (rendimiento de 214 mg).

EM m/z 516 (M+H)<sup>+</sup>:

30 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,88 (d, 2H), 7,46 (d, 2H), 7,23 (d, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,22 (d, 2H), 7,09 (d, 2H), 7,06 (d, 2H), 4,22 (t, 2H), 3,16 (m, 2H), 3,21 (q, 4H), 2,84 (t, 2H), 2,39-2,19 (m, 2H), 1,83 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 1,35 (t, 6H), 1,03 (t, 3H) ppm

### Ejemplo 496

[3-(4-{2-Butil-1-[4-(4-cloro-3-etil-fenoxi)-fenil]-1H-imidazol-4-il}-fenoxi)-propil]-dietil-amina

35 A una disolución con agitación de 1-fluoro-4-nitrobenceno (10 mmoles) en DMF (20 ml) a ta se añadió carbonato de potasio sólido (30 mmoles), seguido de la adición de 4-cloro-3-etilfenol (10 mmoles) a la mezcla de reacción y calentamiento a 80°C hasta que la reacción se completó, como se indicó por CCF o HPLC. Después de enfriarse a ta, la mezcla de reacción se vertió en EtOAc (100 ml), se lavó con H<sub>2</sub>O (2x50 ml) y salmuera (50 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se eliminó a vacío proporcionando el 4-(4-cloro-3-etilfenoxi)-1-nitrobenceno deseado. El producto bruto se usó para la transformación adicional.

40 El producto intermedio de nitro (10 mmoles) obtenido anteriormente se disolvió en MeOH (20 ml) y se trató con SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O (50 mmoles), según el Procedimiento general I. La mezcla de reacción se calentó a reflujo hasta que se completó, como se indicó por CCF o HPLC. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se trató con NaOH acuoso 4,0 N a pH ~ 8. El residuo se extrajo con EtOAc (2x50 ml), se lavó con NaOH acuoso 1,0 N (50 ml), salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se eliminó a vacío proporcionando la 4-cloro-3-etilfenoxianilina deseada, que se usó directamente para la transformación adicional sin purificación adicional.

45 A una disolución con agitación de 4'-hidroxiacetofenona (91 mmoles) en DMF (80 ml) a ta se añadió carbonato de potasio sólido (153 mmoles). A la mezcla de reacción se añadió el mesilato preparado a partir de 3-dietilamino-1-propanol y cloruro de metanosulfonilo (76 mmoles) y se calentó a 80°C hasta que se completó según el Procedimiento general Q1, como se indicó por CCF o HPLC. Después de enfriarse a ta, la mezcla de reacción se inactivó tratando la mezcla con bicarbonato sódico saturado. La fase acuosa se vertió en EtOAc (100 ml) y se lavó con H<sub>2</sub>O (2x50 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se eliminó a vacío proporcionando la 1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona deseada. El producto alquilado bruto se usó para la transformación adicional después de purificarse usando cromatografía en columna de gel de sílice (1-4% de MeOH/DCM).

55 A una disolución con agitación de 1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}etanona (2,4 mmoles) en MeOH anhidro (5 ml) a 0°C se añadió tribromhidrato de pirrolidona (1,2 eq., 2,9 mmoles), según el Procedimiento general R1. La mezcla de

reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 1 h y se dejó que se calentara a ta hasta que se completara, como se indicó por CCF o HPLC. El disolvente se eliminó luego a vacío y la 2-bromo-1-[4-[3-(diethylamino)propoxy]fenil]etanona bruta se usó para la transformación adicional.

5 A una disolución con agitación de 4-(4-cloro-3-etilfenoxi)-1-nitrobenzoceno (1,2 eq., 2,5 mmoles) en DMF anhidra (5 ml) se añadió DIEA (3 eq., 7,5 mmoles), seguido de la lenta adición de la 2-bromo-1-[4-[3-(diethylamino)propoxy]fenil]etanona descrita anteriormente (2,4 mmoles), según el Procedimiento general R2. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a ta hasta que se completó, como se indicó por CCF o HPLC. La mezcla de reacción se diluyó luego con H<sub>2</sub>O fría y el producto se aisló en EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente a vacío proporcionó el  
10 producto deseado. La anilina alquilada bruta se usó para la transformación adicional.

A una disolución con agitación del 4-(4-cloro-3-etilfenoxi)-1-nitrobenzoceno alquilado descrito anteriormente (~2,4 mmoles) en DCM anhidro (5 ml) a 0°C se añadió TEA (3 eq., 7,5 mmoles), seguido de la lenta adición de cloruro de valerilo (3 eq., 7,5 mmoles), según el Procedimiento general R3. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 1 h y se dejó que se calentara a ta hasta que se completara, como se indicó por CCF o HPLC. El disolvente se eliminó a vacío y la amida bruta se usó para la transformación adicional.  
15

A una disolución con agitación de la anilida N-alquilada (~2,4 mmoles) obtenida como antes en ácido acético (3 ml) se añadió acetato de amonio sólido (46 mmoles) en una porción, según el Procedimiento general R4. La mezcla de reacción se calentó luego a 100°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se trató con disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico mientras se agitaba hasta que el pH fuera 7-8. El contenido se extrajo con EtOAc (2x30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H<sub>2</sub>O (2x30 ml) y salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente a vacío proporcionó el N-arilimidazol deseado. El producto bruto se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice (2-5% de MeOH/DCM) (rendimiento de 60 mg).  
20

EM m/z 560 (M+H)<sup>+</sup>:

25 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,30 (d, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,28 (d, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,90 (m, 1H), 6,83 (d, 2H) 4,22 (t, 2H), 2,85-2,75 (m, 2H), 2,89 (q, 4H), 2,61 (m, 2H), 2,24 (t, 2H), 2,14 (d, 3H), 2,09-1,98 (m, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,28 (m, 2H), 1,25 (t, 6H), 0,93 (t, 3H) ppm.

### Ejemplo 498

[3-(4-{5-Butil-4-[4-(3,3-difenil-propoxi)-fenil]-2-isobutil-1H-imidazol-4-il}-fenoxi)-2,2-dimetil-propil]-dimetil-amina

30 A una disolución con agitación de 4-hidroxi-n-hexanofenona fría en hielo (18 mmoles), 3,3-difenil-1-propanol (22,6 mmoles, 1,25 eq), trifenilfosfina (22,6 mmoles, 1-25 eq) disuelta en THF anhidro (100 ml) se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) (22,6 mmoles, 1,25eq). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h y luego se dejó que se calentara hasta ta, continuando la agitación durante 6 h adicionales (monitorizada por CCF). El disolvente se eliminó a vacío y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 10% de EtOAc en hexano (rendimiento: 100%).

35 La acetofona descrita como antes (18 mmoles) se disolvió en 1,4-dioxano (100 ml) y se trató con tribromhidrato de piridina (18,9 mmoles, 1,05 eq), según el Procedimiento general R1. Después de agitar a ta durante 6 h (monitorizada por CCF), la reacción se inactivó con H<sub>2</sub>O fría (100 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (4x100 ml). Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con salmuera (3x50 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó luego a vacío y la alfa-bromoacetofenona bruta se usó directamente para la  
40 transformación adicional.

A una disolución con agitación de la alfa-bromoacetofenona bruta descrita como antes (~12 mmoles) y 4-benciloxianilina (12 mmoles) disuelta en DMF (40 ml) se añadió DIEA (36 mmoles, 3 eq) a ta y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 12 h, según el Procedimiento general R2 (monitorizada por CCF y EM-CL). La mezcla de reacción se trató con bicarbonato sódico saturado (100 ml) y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (4x100 ml). Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con salmuera (3x50 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a vacío y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 10-15% de EtOAc en hexano (rendimiento global a partir de la acetofona: ~50%).  
45

A una disolución con agitación de la anilina alquilada fría en hielo (1,7 mmoles) obtenida anteriormente y DMAP (3,4 mmoles, 2 eq) disuelta en DCM anhidro (200 ml) se añadió cloruro de isovalerilo (6,8 mmoles, 4 eq), según el Procedimiento general R3. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 3 h y se dejó que se calentara a ta hasta que se completara, como se indicó por EM-CL. El disolvente se eliminó a vacío y la amida bruta se usó directamente para la transformación adicional.  
50

La amida bruta descrita anteriormente (~3,7 mmoles) se suspendió en ácido acético (10 ml) y se añadió acetato de amonio (exceso, ~30 eq), según el Procedimiento general R4. La mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 20 h (como se monitoriza por CCF y EM-CL). La mezcla de reacción se enfrió luego a ta y se neutralizó con bicarbonato sódico saturado y carbonato sódico sólido. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (4x100 ml). Los extractos de  
55

EtOAc combinados se lavaron con H<sub>2</sub>O (2x60 ml) y salmuera (2x60 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a vacío y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 10-20% de EtOAc en hexano (rendimiento global a partir de la anilina alquilada: 62%).

5 El producto (2,9 mmoles) obtenido anteriormente se disolvió en MeOH (50 ml) y se hidrogenó en presencia de 10% de Pd/C (0,5 g) hasta que se completó, como se indicó por EM-CL (~2h), según el Procedimiento general H. La mezcla de reacción se filtró luego para eliminar el catalizador. El disolvente se eliminó a vacío proporcionando el 1-(4'-hidroxifenil)imidazol deseado, que se usó directamente para la transformación adicional sin purificación (rendimiento: 100%).

10 A una disolución con agitación de 3-dimetilamino-2,2-dimetil-1-propanol frío en hielo (1 mmol) y TEA (1,5 mmoles) disuelta en DCM anhidro (8 mmoles) se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonylo (1,05 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 0°C y seguido de 1 h adicional a ta. Después de la eliminación de los disolventes a vacío, el mesilato bruto se disolvió en DMF (10 ml). Se añadieron el 1-(4'-hidroxifenil)imidazol (0,5 mmoles) obtenido anteriormente y carbonato de cesio (3 mmoles), y la mezcla se calentó con agitación a 90°C durante 3 h (monitorizada por EM-CL). Después de enfriarse a ta, la reacción se inactivó con bicarbonato sódico saturado (20 ml) y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3x50 ml). Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con salmuera (3x30 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a vacío y el producto puro se obtuvo por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 5-10% de MeOH en EtOAc (rendimiento de 252 mg).

EM m/z 672 (M+H)<sup>+</sup>:

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,70 (t, 3H), 0,83 (d, 6H), 1,03 (s, 6H), 1,13 (m, 2H), 1,28 (m, 2H), 1,96 (m, 1H), 2,29 (s, 6H), 2,31 (s, 2H), 2,36 (d, 2H), 2,47-2,56 (m, 4H), 3,77 (s, 2H), 3,91 (t, 2H), 4,26 (t, 1H), 6,86 (d, 2H), 7,00 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 7,19-7,28 (m, 10H), 7,56 (d, 2H) ppm

#### Ejemplo 499

[3-(4-{4-[4-(3,3-Difenil-propoxi)-fenil]-2-isobutil-imidazol-1-il}-fenoxi)-propil]-dietil-amina

25 A una disolución con agitación de N,N-dietil-N-[3-(4-nitrofenoxi)propil]amina (1,0 eq., 2,5 mmoles) en DMF anhidra (20 ml) se añadió DIEA (3 eq), seguido de la lenta adición de la 1-[4-(benciloxi)fenil]-2-bromoetanol (2,5 mmoles). La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a ta hasta que se completó, como se indicó por HPLC. La mezcla de reacción se diluyó luego con H<sub>2</sub>O fría y el producto se aisló en Et<sub>2</sub>O. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente a vacío proporcionó el producto deseado. La anilina alquilada bruta se purificó por cromatografía (gel de sílice). Se obtuvo producto puro a partir del 2-7% de MeOH/DCM (rendimiento del ~30%).

35 A una disolución con agitación de la anilina alquilada descrita anteriormente (0,88 mmoles) en DCM anhidro (10 ml) a 0°C se añadió TEA (3,0 mmoles), seguido de la lenta adición de cloruro de isovalerilo (5,0 eq), según el Procedimiento general R3. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 1 h y se dejó que se calentara a temperatura ambiente hasta que se completara, como se indicó por HPLC. El disolvente se eliminó a vacío y la amida bruta se usó para la transformación adicional.

40 A una disolución con agitación de la amida descrita anteriormente (0,88 mmoles) en ácido acético (2 ml) se añadió acetato de amonio (exceso, ~20 eq.), según el Procedimiento general R4. La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió luego y se neutralizó con disolución saturada de bicarbonato sódico. El procesamiento extractivo usual con EtOAc dio el producto ciclado (bruto - 80%) que se llevó a la siguiente transformación sin purificación.

45 El producto anterior se disolvió en MeOH (20 ml), se añadió Pd/C (100 mg) y la mezcla heterogénea se agitó durante la noche bajo atmósfera de H<sub>2</sub> usando un balón, según el Procedimiento general T2. El Pd/C se eliminó por filtración. El disolvente se eliminó a vacío y el 4-{1-[4-(3-dietilamino-propoxi)-fenil]-2-isobutil-1H-imidazol-4-il}-fenol bruto se usó para la transformación adicional sin purificación.

50 Una disolución con agitación del 4-{1-[4-(3-diethylamino-propoxi)-fenil]-2-isobutil-1H-imidazol-4-il}-fenol (1,0 eq) en DMF anhidra, (5,0 ml) se trató con hidruro de sodio sólido (dispersión al 60% en aceite; 1,0 mmol) en porciones. A la mezcla de reacción se añadió el mesilato de 3,3-difenilpropan-1-ol (1,1 eq) y se agitó a ta durante la noche, según el Procedimiento general T3. A la mezcla de reacción se añadió Et<sub>2</sub>O (30 ml) seguido de H<sub>2</sub>O (10 ml). La fase orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O (2x15 ml) y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se eliminó a vacío. Se obtuvo imidazol puro a partir de la cromatografía con 5-10% de MeOH/DCM (rendimiento de 73 mg).

EM m/z 616 (M+H)<sup>+</sup>:

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,67 (d, 2H), 7,15-7,3, (m, 12H), 7,09 (s, 1H), 6,96 (d, 2H), 6,84 (d, 2H), 4,25 (t, 1H), 4,07 (t, 2H), 3,9 (t, 2H), 3,74 (t, 1H), 2,46-2,75 (m, 10 H), 2,0 (m, 3H), 1,0 (t, 6H), 0,84 (d, 6H) ppm.

**Ejemplos 511**

[3-(4-{2-(4-Butil-ciclohexil)-1-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-1H-imidazol-4-il}-fenoxi)-propil]-dietil-amina

El Ejemplo 511 se sintetizó mediante el procedimiento establecido para el Ejemplo 406 usando cloruro de 4-butilciclohexanocarbonilo en lugar de cloruro de valerilo (rendimiento de 300 mg).

5 EM: m/z 614 (M+H)<sup>+</sup>

**Ejemplo 512**

2-(4-{1-[4-(4-Cloro-fenoxi)-fenil]-2-isobutil-1H-imidazol-4-il}-fenoxi)-etilamina

10 El Ejemplo 512 se sintetizó mediante el procedimiento establecido para el Ejemplo 464 utilizando N-BOC-etanolamina en lugar de 3-dimetilamino-1-propanol para producir carbamato de 2-(4-{1-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-2-isobutil-1H-imidazol-4-il}-fenoxi)-etilamino-terc-butilo como producto intermedio. Este producto intermedio se desprotegió empleando el Procedimiento general T1 proporcionando Ejemplo 512 como la sal de clorhidrato. (rendimiento: 115 mg).

EM: m/z 462 (M+H)<sup>+</sup>

**Ejemplo 513**

15 [3-(4-{2-(trans-4-terc-Butil-ciclohexil)-1-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-1H-imidazol-4-il}-fenoxi)-propil]-dietil-amina

El Ejemplo 513 se preparó por purificación cromatográfica sobre gel de sílice del compuesto del Ejemplo 486. 500 mg del Ejemplo 486 se separaron por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 5-10% de MeOH en DCM, dando el isómeros cis (120 mg) seguido del isómero trans del Ejemplo 513 (200 mg).

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,82 (s, 9H), 1,08 (t, 6H), 1,50-2,50 (m, 12H), 2,66 (q, 4H), 2,73 (t, 2H), 4,02 (t, 2H), 6,89 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 7,08 (s, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,69 (d, 2H) ppm

EM: m/z 614 (M+H)<sup>+</sup>

**Ejemplo 514**

[3-(4-{2-(cis-4-terc-Butil-ciclohexil)-1-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-1H-imidazol-4-il}-fenoxi)-propil]-dietil-amina

25 El Ejemplo 514 se preparó por purificación cromatográfica sobre gel de sílice del compuesto del Ejemplo 486. 500 mg del Ejemplo 486 se separaron por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 5-10% de MeOH en DCM dando el isómeros cis del Ejemplo 514 (120 mg) seguido del isómero trans (200 mg).

EM: m/z 614 (M+H)<sup>+</sup>

**Ejemplo 515**

[2-(4-{2-Butil-1-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-1H-imidazol-4-il}-fenoxi)-etil]-metil-piridin-4-il-amina

30 Una mezcla de sal de clorhidrato de 4-cloropiridina (15,0 g) y 2-metilaminoetanol (30 ml) se sometió a reflujo durante 48 horas. Después de enfriarse a ta, la mezcla bruta se añadió lentamente a disolución saturada de bicarbonato sódico (150 ml). El producto se extrajo con EtOAc (3x100 ml), el EtOAc combinado se lavó con salmuera (50 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se eliminó a vacío dando el producto deseado 2-[metil(piridin-4-il)amino]etanol como un sólido amarillo (7,0 g).

35 Se preparó metanosulfonato de 2-[metil(piridin-4-il)amino]etilo según el Procedimiento general P2.

Se preparó 4-{2-butil-1-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-1H-imidazol-4-il}-fenol mediante una modificación del procedimiento empleado para sintetizar {1-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-2-isobutil-1H-imidazol-4-il}fenol.

40 Se añadió hidruro de sodio (50,0 mg, dispersión al 60% en aceite) a una mezcla de 100 mg de 4-{2-butil-1-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-1H-imidazol-4-il}-fenol y 200 mg de metanosulfonato de 2-[metil(piridin-4-il)amino]etilo en DMF (5 ml). Después de 24 h de agitación a ta, la mezcla se añadió a éter (50 ml) y el éter se lavó con agua y se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). El disolvente se eliminó a vacío. La cromatografía en gel de sílice proporcionó 150 mg del Ejemplo 515.

EM: m/z 605 (M+H)<sup>+</sup>

**Ejemplo 516**

45 [2-(4-{1-[4-(4-Fluoro-fenoxi)-fenil]-2-isobutil-1H-imidazol-4-il}-fenoxi)-etil]-metil-piridin-4-il-amina

Se preparó 4-{1-[4-(4-fluoro-fenoxi)-fenil]-2-isobutil-1H-imidazol-4-il}fenol en modo análogo a 4-{1-[14-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-2-isobutil-1H-imidazol-4-il}fenol. La alquilación del fenol avanzó como para el Ejemplo 515 proporcionando el Ejemplo 516 (47 mg).

EM: m/z 537 (M+H)<sup>+</sup>

- 5 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,23 (d, 2H), 7,70 (d, 2H), 7,53 (d, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,12 (d, 2H), 7,07 (m, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,87 (d, 2H), 6,58 (d, 2H) 4,17 (t, 2H), 3,81 (t, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,54 (d, 2H), 2,06 (m, 1H), 0,87 (d, 6H) ppm

### Ejemplo 518

[2-(4-{1-[4-(4-Cloro-fenoxi)-fenil]-2-isobutil-1H-imidazol-4-il}-fenoxi)-etil]-etil-piridin-4-il-4-amina

- 10 Se sintetizó 2-[etil(piridin-4-il)amino]etanol mediante un procedimiento análogo al empleado para el 2-[metil(piridin-4-il)amino]etanol.

Se convirtió 2-[etil(piridin-4-il)amino]etanol en el metanosulfonato mediante una modificación del Procedimiento general P2.

Se sintetizó {1-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-2-isobutil-1H-imidazol-4-il}fenol por una serie análoga de procedimientos como para el Ejemplo 77.

- 15 A continuación hay otro procedimiento:

20 Se trató 4-acetoxiacetofenona (10,7 g, 60 mmoles) en dioxano (200 ml) con tribromhidrato de piridinio (21 g, 66 mmoles, 1,1 eq) añadido en porciones a ta, según el Procedimiento general R1. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 6 h. La reacción se inactivó añadiendo H<sub>2</sub>O fría (100 ml) y se extrajo con éter (4x100 ml). La disolución etérea se lavó con H<sub>2</sub>O (100 ml) y se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro). El disolvente se eliminó luego a vacío y la α-bromoacetofenona obtenida anteriormente se añadió a una disolución con agitación de 4-(4'-clorofenoxi)anilina (13,2 g, 60 mmoles, 1,1 eq) y DMF anhidra (100 ml) a ta, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 5 h (monitorizada por EM-CL). La mezcla de reacción se trató con NaHCO<sub>3</sub> sat. (100 ml) y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (4x100 ml). Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con H<sub>2</sub>O (2x100 ml) y salmuera (2x100 ml) y se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). El disolvente se eliminó a vacío y la anilina alquilada se usó para la siguiente etapa.

30 A una disolución con agitación de la anilina alquilada disuelta en DCM anhidro (250 ml) a 0°C se añadió trietilamina (15,2 ml, 180 mmoles), seguido de la lenta adición de cloruro de isovalerilo (14,7 ml, 120 mmoles), según el Procedimiento general R3. La mezcla de reacción se agitó bajo N<sub>2</sub> a 0°C durante 0,5 h y luego a ta durante otras 2 h (o se monitorizó por EM-CL). El disolvente se eliminó a vacío y la amida bruta se usó directamente para la transformación adicional.

35 A una suspensión con agitación de la amida descrita anteriormente en AcOH (30 ml) se añadió acetato de amonio (80 g), según el Procedimiento general R4. La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 2 h (como se monitoriza por EM-CL). La mezcla de reacción se enfrió luego y se neutralizó con NaHCO<sub>3</sub> sat. (100 ml) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sólido. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (4x150 ml) y la fase orgánica se concentró. El producto sólido amarillo claro se recogió después de la filtración: el filtrado se concentró a vacío a aproximadamente 150 ml de volumen y después de reposar a ta el producto sólido se recogió y se secó, rendimiento global 11 g de {1-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-2-isobutil-1H-imidazol-4-il}fenol.

40 Se añadió hidruro de sodio (50,0 mg, dispersión al 60% en aceite) a una mezcla de 100 mg de 4-{1-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-2-isobutil-1H-imidazol-4-il}fenol y 180 mg de metanosulfonato de 2-[etil(piridin-4-il)amino]etilo en DMF (5 ml). Después de 24 h de agitación a ta, la mezcla se añadió a éter (50 ml) y se lavó con agua y se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). El disolvente se eliminó a vacío. La cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el Ejemplo 518 (36 mg).

EM: m/z 567 (M+H)<sup>+</sup>

### Ejemplo 519

[2-(4-{1-[4-(4-Cloro-fenoxi)-fenil]-2-isobutil-1H-imidazol-4-il}-fenoxi)-etil]-piridin-4-il-4-amina

- 45 2-(4-{1-[4-(4-Cloro-fenoxi)-fenil]-2-isobutil-1H-imidazol-4-il}-fenoxi)-etilamina, el producto del Ejemplo 512, se trató con 4-cloropiridina en DMF y se calentó a 100°C. El procesamiento acuoso y la cromatografía sobre gel de sílice proporcionaron el Ejemplo 519 (rendimiento: 80 mg).

EM: m/z 539 (M+H)<sup>\*</sup>

### Ejemplo 521

- 50 N-[2-(4-1-[4-Cloro-fenoxi)-fenil]-2-isobutil-1H-imidazol-4-il)-fenoxi)-etil]guanidina



anilina se utilizó en la modificación del procedimiento para la preparación del Ejemplo 485 proporcionando el Ejemplo 536.

EM: m/z 553 (M+H)<sup>+</sup>

#### Ejemplo 539

5 [3-(4-{2-(Piperidin-4-ilmetil)-1-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-1H-imidazol-4-il}-fenoxi)-propil]-dietil-amina

El compuesto del Ejemplo 538 se desprotegió según el Procedimiento general T1 proporcionando 116 mg del Ejemplo 539 como la sal de HCl.

EM: m/z 573 (M+H)<sup>+</sup>

#### Ejemplo 540

10 [3-(4-{2-(N-Etil-piperidin-4-ilmetil)-1-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-1H-imidazol-4-il}-fenoxi)-propil]-dietil-amina

Se trató [3-(4-{2-(piperidin-4-ilmetil)-1-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-1H-imidazol-4-il}-fenoxi)-propil]-dietil-amina (Ejemplo 539) (0,1 mmoles) en DCM anhidro (2 ml) con acetaldehído (1,2 eq.), seguido de la adición de Na(OAc)<sub>3</sub>BH (1,5 eq.). La mezcla de reacción se agitó a ta. El producto bruto se extrajo en EtOAc y se lavó con disolución saturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y concentró a vacío dando el producto deseado, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice proporcionando 49 mg del Ejemplo 540.

EM: m/z 601 (M+H)<sup>+</sup>

#### Ejemplo 541

[3-(4-{2-(Piperidin-4-ilmetil)-4-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-imidazol-1-il}-fenoxi)-propil]-dietil-amina

20 El procedimiento del Ejemplo 485 se adaptó usando ácido 4-BOC-piperidin-1-acético en lugar de cloruro de valerilo. El imidazol resultante se desprotegió usando el Procedimiento general T1 proporcionando el Ejemplo 541 (48 mg) como la sal de HCl.

EM: m/z 602 (M+H)<sup>+</sup>

#### Ejemplo 542

[3-(4-{2-(N-Etilpiperidin-4-ilmetil)-4-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-imidazol-1-il}-fenoxi)-propil]-dietil-amina

25 El producto del Ejemplo 541 se trató en DCM anhidro (2 ml) con acetaldehído (1,2 eq.), seguido de la adición de Na(OAc)<sub>3</sub>BH (1,5 eq.). La mezcla de reacción se agitó a ta. El producto bruto se extrajo en EtOAc y se lavó con disolución saturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío dando el producto deseado, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice proporcionando 50 mg del Ejemplo 542.

30 RMN <sup>1</sup>H: δ 7,68 (d, 2H), 7,23 (m, 6H), 7,16 (s, 1H), 6,95 (m, 2H), 6,88 (d, 2H), 4,17 (t, 2H), 4,06 (t, 2H), 3,06 (t, 2H), 2,91 (d, 2H), 2,81 (ancho, 1H), 2,57 (m, 6H), 2,43 (m, 6H), 1,95-2,05 (m, 6H), 1,09 (t, 9H) ppm

EM: m/z 629 (M+H)<sup>+</sup>

#### Ejemplo 543

[3-(4-{2-(N-acetilpiperidin-4-il)-4-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-imidazol-1-il}-fenoxi)-propil]-dietil-amina

35 El procedimiento del Ejemplo 485 se adaptó usando cloruro de 4-acetil-piperidin-1-carbonilo en lugar de cloruro de valerilo, proporcionando el Ejemplo 543 (40 mg).

EM: m/z 629 (M+H)<sup>+</sup>

#### Ejemplo 544

[3-(4-{2-(Piperidin-4-il)-4-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-imidazol-1-il}-fenoxi)-propil]-dietil-amina

40 El Ejemplo 543 (1 mmoles, 125 mg) se recogió en HCl 6 N (5 ml) y la reacción se sometió a reflujo. La mezcla de reacción se enfrió luego hasta ta, se diluyó con agua y se neutralizó con disolución de NaOH 3 N. El producto se extrajo con EtOAc y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró a vacío dando producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice proporcionando 290 mg del Ejemplo 544.

EM: m/z 587 (M+H)<sup>+</sup>

**Ejemplo 545**

[3-(4-{2-(N-Bencilpiperidin-4-il)-4-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-imidazol-1-il}-fenoxi)-propil]-dietil-amina

5 El producto del Ejemplo 544 se trató en DCM anhidro (2 ml) con benzaldehído (1,2 eq.), seguido de la adición de Na(OAc)<sub>3</sub>BH (1,5 eq.). La mezcla de reacción se agitó a ta. El producto bruto se extrajo en EtOAc y se lavó con disolución saturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío dando el producto deseado, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice proporcionando 50 mg del Ejemplo 545.

RMN <sup>1</sup>H: δ 7,68 (d, 2H), 7,28 (d, 2H), 7,21-7,26 (m, 9H), 7,17 (s, 1H), 6,97 (d, 2H), 6,87 (d, 2H), 4,16 (t, 2H), 4,07 (t, 2H), 3,48 (s, 2H), 3,05 (t, 2H), 2,91 (ancho, 1H), 2,74 (t, 2H), 2,66 (m, 8H), 2,05 (m, 6H), 1,11 (t, 6H) ppm

10 EM: m/z 677 (M+H)<sup>+</sup>

**Ejemplo 546**

[3-(4-{2-(N-(2-Piridilmetil)piperidin-4-il)-4-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-imidazol-1-il}-fenoxi)-propil]-dietil-amina

15 El producto del Ejemplo 544 se trató en DCM anhidro (2 ml) con piridin-2-carboxaldehído (1,2 eq.), seguido de la adición de Na(OAc)<sub>3</sub>BH (1,5 eq.). La mezcla de reacción se agitó a ta. El producto bruto se extrajo en EtOAc y se lavó con disolución saturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío dando el producto deseado, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice proporcionando 40 mg del Ejemplo 546.

EM: m/z 678 (M+H)<sup>+</sup>

**Ejemplo 547**

20 [3-(4-{2-(N-(2-Imidazolilmetil)piperidin-4-il)-4-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-imidazol-1-il}-fenoxi)-propil]-dietil-amina

El producto del Ejemplo 544 se trató en DCM anhidro (2 ml) con imidazol-2-carboxaldehído (1,2 eq.), seguido de la adición de Na(OAc)<sub>3</sub>BH (1,5 eq.). La mezcla de reacción se agitó a ta. El producto bruto se extrajo en EtOAc y se lavó con disolución saturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío dando el producto deseado, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice proporcionando 40 mg del Ejemplo 547.

25 RMN <sup>1</sup>H: δ 7,66 (d, 2H), 7,2-7,3 (m, 7H), 7,06 (s, 1H), 6,98 (m, 3H), 6,88 (d, 2H), 4,18 (t, 2H), 4,05 (t, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,08 (t, 2H), 2,81 (ancho, 1H), 2,75 (m, 2H), 2,55-2,65 (m, 8H), 1,95-2,08 (m, 6H), 1,09 (t, 6H) ppm

EM: m/z 667 (M+H)<sup>+</sup>

**Ejemplo 548**

30 [3-(4-{2-(N-(4-Bifenil)metilpiperidin-4-il)-4-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-imidazol-1-il}-fenoxi)-propil]-dietil-amina

El producto del Ejemplo 544 se trató en DCM anhidro (2 ml) con 4-bifenilcarboxaldehído (1,2 eq.), seguido de la adición de Na(OAc)<sub>3</sub>BH (1,5 eq.). La mezcla de reacción se agitó a ta. El producto bruto se extrajo en EtOAc y se lavó con disolución saturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío dando el producto deseado, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice proporcionando 45 mg del Ejemplo 548.

35 RMN <sup>1</sup>H: δ 7,68 (d, 2H), 7,59 (d, 2H), 7,54 (d, 2H), 7,38-7,44 (m, 5H), 7,19-7,29 (m, 6H), 7,09 (s, 1H), 6,79 (d, 2H), 6,88 (d, 2H), 4,18 (t, 2H), 4,08 (t, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,08 (t, 2H), 2,98 (ancho, 1H), 2,65 (t, 2H), 2,58-2,65 (m, 8H), 1,98-2,09 (m, 6H), 1,12 (t, 6H) ppm.

EM: m/z 753 (M+H)<sup>+</sup>

**Ejemplo 549**

[3-(4-{2-(N-Ciclohexilpiperidin-4-il)-4-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-imidazol-1-il}-fenoxi)-propil]-dietil-amina

45 El producto del Ejemplo 544 se trató en DCM anhidro (2 ml) con ciclopentanona (1,2 eq.), seguido de la adición de Na(OAc)<sub>3</sub>BH (1,5 eq.). La mezcla de reacción se agitó a ta. El producto bruto se extrajo en EtOAc y se lavó con disolución saturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío dando el producto deseado, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice proporcionando 52 mg del Ejemplo 549.

RMN <sup>1</sup>H: δ 7,68 (d, 2H), 7,38 (m, 3H), 7,21 (m, 3H), 7,08 (s, 1H), 6,98 (m, 2H), 6,88 (d, 2H), 4,18 (t, 2H), 4,08 (t, 2H), 3,08 (t, 2H), 2,67 (t, 2H), 2,51-2,55 (m, 8H), 1,99-2,08 (m, 6H), 1,91 (ancho, 4H), 1,68 (ancho, 2H), 1,51 (ancho, 4H),

1,12 (t, 6H) ppm.

EM: m/z 655 (M+H)<sup>+</sup>

### Ejemplo 550

[3-(4-{2-(N-(4-Cianobencil)piperidin-4-il)-4-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-imidazol-1-il}-fenoxi)-propil]-dietil-amina

5 El producto del Ejemplo 544 se trató en DCM anhidro (2 ml) con 4-cianobenzaldehído (1,2 eq.), seguido de la adición de Na(OAc)<sub>3</sub>BH (1,5 eq.). La mezcla de reacción se agitó a ta. El producto bruto se extrajo en EtOAc y se lavó con disolución saturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío dando el producto deseado, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice proporcionando 70 mg del Ejemplo 550.

10 RMN <sup>1</sup>H: δ 7,69 (d, 2H), 7,59 (d, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,2-7,3 (m, 6H), 7,09 (s, 1H), 6,99 (d, 2H), 6,88 (d, 2H), 4,18 (t, 2H), 4,09 (t, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,08 (t, 2H), 2,85 (ancho, 1H), 2,5-2,8 (m, 10H), 1,9-2,1 (m, 6H), 1,09 (t, 6H) ppm.

EM: m/z 702 (M+H)<sup>+</sup>

### Ejemplo 551

[3-(4-{2-(N-Etilpiperidin-4-il)-4-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-imidazol-1-il}-fenoxi)-propil]-dietil-amina

15 El producto del Ejemplo 544 se trató en DCM anhidro (2 ml) con acetaldehído (1,2 eq.), seguido de la adición de Na(OAc)<sub>3</sub>BH (1,5 eq.). La mezcla de reacción se agitó a ta. El producto bruto se extrajo en EtOAc y se lavó con disolución saturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío dando el producto deseado, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice proporcionando 50 mg del Ejemplo 551.

20 RMN <sup>1</sup>H: δ 7,68 (d, 2H), 7,23 (d, 2H), 7,22 (m, 4H), 7,16 (s, 1H), 6,95 (d, 2H), 6,88 (d, 2H), 4,17 (t, 2H), 4,05 (t, 2H), 3,05-3,07 (m, 7H), 2,51-2,61 (m, 6H), 2,39 (q, 2H), 1,89-2,09 (m, 6H), 1,12 (t, 9H) ppm.

EM: m/z 678 (M+H)<sup>+</sup>

Ensayo biológico

25 El siguiente procedimiento de ensayo se utiliza para identificar compuestos de fórmula (I) que son eficaces en la unión con RAGE, y de ahí que sean útiles como moduladores, preferentemente antagonistas de RAGE.

Procedimiento de ensayo general

30 S100b, β-amiloide y CML (500 ng/100 μl/pocillo) en tampón bicarbonato sódico/carbonato sódico 100 mM (pH 9,8) se carga sobre los pocillos de una placa de microtitulación de 96 pocillos de fondo plano NUNC MaxiSorp. La placa se incuba a 4°C durante la noche. Los pocillos se aspiran y se tratan con solución salina tamponada con imidazol 50 mM (pH 7,2) (con CaCl<sub>2</sub> 5mM/MgCl<sub>2</sub>) que contiene 1% de albúmina de suero bovino (BSA) (300 μl/pocillo) durante 1 h a ta. Los pocillos se aspiran.

35 Los compuestos de prueba se disuelven en agua nanopura (concentración: 10-100 μM). Puede usarse DMSO como co-disolvente. Se añaden 25 μl de disolución del compuesto de prueba en 4% de DMSO junto con 75 μl de sRAGE (FAC 6,75 nM) a cada pocillo y las muestras se incuban durante 1 h a 37°C. Los pocillos se lavan 4 veces con solución salina tamponada con NaCl 155 mM a pH 7,2 y se aclaran 10 segundos entre cada lavado.

La detección no radiactiva se realiza añadiendo:

10 μl de F(ab')<sub>2</sub> de cabra biotinilado dirigido contra IgG de ratón (8,0 x 10<sup>-4</sup> mg/ml de FAC)

5 μl de fosfatasa alcalina-estreptavidina (3 x 10<sup>-3</sup> mg/ml de FAC)

0,42 μl por 5 ml de anticuerpo monoclonal para sRAGE (FAC 6,0 x 10<sup>-3</sup> mg/ml)

40 a 5 ml de solución salina tamponada con imidazol 50 mM (pH 7,2) que contenía 0,2% de albúmina de suero bovino y CaCl<sub>2</sub> 5 mM. La mezcla se incubaba durante 30 minutos a ta. Se añaden 100 μl de complejo a cada pocillo y se deja que la incubación avance a ta durante 1 h. Los pocillos se lavan 4 veces con tampón de lavado y se aclaran 10 s entre cada lavado. Se añaden 100 μl de 1 mg/ml (de pNPP) en dietanolamina 1 M (pH ajustado a 9,8 con HCl). Se deja que el color se revele en la oscuridad durante 30 min a 1 h a ta. La reacción se inactiva con 10 μl de disolución de parada (NaOH 0,5 N en 50% de etanol) y la absorbancia se mide espectrofotométricamente con un lector de microplacas a 405 nm.

45 Los ejemplos en la Tabla 1 se probaron según el procedimiento de ensayo descrito anteriormente empleando S100b como el ligando para RAGE, y se encontró que poseían CI<sub>50</sub> en el ensayo de menos de 10 μM. La CI<sub>50</sub> (μM) del

ensayo de ELISA representa la concentración de compuesto a la que se ha inhibido el 50% de la señal.

La invención proporciona además composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos que modulan RAGE de la invención. El término "composición farmacéutica" se usa en este documento para denotar una composición que puede administrarse a un huésped mamífero, por ejemplo, por vía oral, tópicamente, parenteralmente, por spray de inhalación, o rectalmente, en formulaciones de dosificación unitarias que contienen excipientes, diluyentes, adyuvantes, vehículos no tóxicos convencionales y similares. El término "parenteral" como se usa en este documento incluye inyecciones subcutáneas, inyección intravenosa, intramuscular, intracisternal o por técnicas de infusión.

Las composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de la invención pueden estar en una forma adecuada para uso oral, por ejemplo, como comprimidos, trociscos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas o aceitosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones previstas para uso oral pueden prepararse según cualquier procedimiento conocido, y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en edulcorantes, aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y de sabor agradable. Los comprimidos pueden contener el principio activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la preparación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes tales como carbonato cálcico, carbonato sódico, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y de disgregación, por ejemplo, almidón de maíz o ácido alginico; aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina o goma arábiga; y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar sin recubrir o pueden recubrirse por técnicas conocidas para retardar la disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal y así proporcionar una acción sostenida durante un mayor periodo. Por ejemplo, puede emplearse un material de retardo del tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. También pueden recubrirse por las técnicas descritas en las patentes de EE.UU. nº 4.356.108; 4.166.452; y 4.265.874, incorporadas en este documento por referencia, para formar comprimidos terapéuticos osmóticos para liberación controlada.

Las formulaciones para uso oral también pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura en las que el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato cálcico, fosfato de calcio o caolín, o cápsulas de gelatina blanda en las que el principio activo se mezcla con agua o un medio de aceite, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas pueden contener los compuestos activos en mezcla con excipientes adecuados para la preparación de suspensiones acuosas. Tales excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma arábiga; agentes dispersantes o humectantes pueden ser una fosfatida que se produce naturalmente tal como lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, por ejemplo, estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo, heptadecaetilenoicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de polioxietilensorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de polietilensorbitano. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más agentes colorantes, uno o más aromatizantes y uno o más edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

Las suspensiones aceitosas pueden formularse suspendiendo el principio activo en un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como una parafina líquida. Las suspensiones aceitosas pueden contener un espesante, por ejemplo, cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Pueden añadirse edulcorantes tales como aquellos expuestos anteriormente y aromatizantes, proporcionando una preparación oral de sabor agradable. Estas composiciones pueden preservarse mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

Polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el compuesto activo en mezcla con un agente dispersante o humectante, agente de suspensión y uno o más conservantes. Agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión se ejemplifican por aquellos ya mencionados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo, agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase aceitosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, por ejemplo, una parafina líquida, o una mezcla de los mismos. Agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas que se producen naturalmente, por ejemplo, goma arábiga o goma tragacanto, fosfatidas que se producen naturalmente, por ejemplo, soja, lecitina, y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitano, y productos de condensación de dicho ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, monooleato de polioxietilensorbitano. Las emulsiones también pueden contener edulcorantes y aromatizantes.

Los jarabes y elixires pueden formularse con edulcorantes, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones también pueden contener un emoliente, un conservante y agentes aromatizantes y colorantes. Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse según procedimientos conocidos usando agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión descritos anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una disolución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una disolución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están agua, disolución de Ringer y disolución isotónica de cloruro sódico. Además, como medio disolvente o de suspensión se emplean convenientemente aceites no volátiles estériles. Para este fin puede emplearse cualquier aceite no volátil suave usando mono- o diglicéridos sintéticos. Además, en la preparación de inyectables se usan ácidos grasos tales como ácido oleico.

Las composiciones también pueden estar en forma de supositorios para administración rectal de los compuestos de la invención. Estas composiciones pueden prepararse mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperaturas ordinarias, pero líquido a la temperatura rectal, y, por tanto, se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales incluyen, por ejemplo, manteca de cacao y polietilenglicoles.

Para uso tópico se contemplan cremas, pomadas, gelatinas, disoluciones o suspensiones, lociones, pomadas oculares y gotas oculares u óticas, vendajes impregnados y aerosoles etc., que contienen los compuestos de la invención. Estas formulaciones tópicas pueden contener aditivos convencionales apropiados tales como conservantes, disolventes para ayudar a la penetración del fármaco y emolientes en pomadas y cremas. Las formulaciones también pueden contener vehículos convencionales compatibles tales como bases de crema o de pomada y etanol o alcohol oleico para lociones. Tales vehículos pueden estar presentes como de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 99% de la formulación. Más normalmente formarán hasta aproximadamente el 80% de la formulación. Con el fin de la presente solicitud, las aplicaciones tópicas deben incluir enjuagues bucales y gargarismos.

Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse en forma de sistemas de liberación de liposomas tales como vesículas unilaminares pequeñas, vesículas unilaminares grandes y vesículas multilaminares. Los liposomas pueden formarse a partir de una variedad de fosfolípidos tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas. Los compuestos de la presente invención también pueden acoplarse con polímeros solubles como vehículos de fármacos que pueden elegirse como diana. Tales polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamida-fenol, polihidroxiethylaspartamidafenol o poli(óxido de etileno)-polilisina sustituido con residuos de palmitoílo. Además, los compuestos de la presente invención pueden acoplarse a una clase de polímeros biodegradables útiles en lograr la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, poliepsilon-caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloques reticulados o anfipáticos de hidrogeles. La presente invención también proporciona profármacos de la invención.

Para administración por inhalación, los compuestos según la invención se administran convenientemente en forma de una presentación de spray de aerosol de envases presurizados o un nebulizador usando un propulsor adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, tetrafluoroetano, heptafluoropropano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación puede determinarse proporcionando una válvula para administrar una cantidad medida. Pueden formularse cápsulas y cartuchos de, por ejemplo, gelatina para su uso en un inhalador o insuflador que contienen una mezcla en polvo de un compuesto de la invención y una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

Dentro del alcance de la invención también están incluidas sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención en las que un grupo básico o ácido está presente en la estructura. El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales no tóxicas de los compuestos de la presente invención que se preparan generalmente haciendo reaccionar la base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado o haciendo reaccionar el ácido con una base orgánica o inorgánica adecuada. Sales representativas incluyen las siguientes sales: acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilyoduro, metilcloruro, metilnitrato, metilsulfato, maleato de monopotasio, mucato, napsilato, nitrato, n-metilglucamina, oxalato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, potasio, salicilato, sodio, estearato, subacetato, succinato, tannato, tartrato, teoclato, tosilato, trietyoduro, trimetilamonio y valerato. Si un sustituyente ácido está presente, tal como -COOH, puede formar las sales de amonio, morfolinio, sodio, potasio, bario, calcio y similares para su uso como la forma de dosificación. Si un grupo básico está presente, tal como amino o un radical heteroarilo básico, tal como piridilo, una sal ácida tal como clorhidrato, bromhidrato, fosfato, sulfato, trifluoroacetato, tricloroacetato, acetato, oxalato, maleato, piruvato, malonato, succinato, citrato, tartrato, fumarato, mandelato, benzoato, cinnamato, metyoduro, metbromuro, metcloruro, metanosulfonato, etanosulfonato, picrato y similares, e incluyen ácidos relacionados con las sales farmacéuticamente aceptables enumeradas en Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977) págs. 1-19.

Otras sales que no son farmacéuticamente aceptables pueden ser útiles en la preparación de compuestos de la invención y éstas forman otro aspecto de la invención.

Además, algunos de los compuestos de la presente invención pueden formar solvatos con agua o disolventes orgánicos comunes. Tales solvatos también están englobados dentro del alcance de la invención.

- 5 Por tanto, en otra realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de la misma, y uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

10 Los compuestos de la presente invención actúan selectivamente de moduladores de RAGE uniéndose a un único ligando endógeno, es decir, moduladores selectivos de la interacción  $\beta$ -amiloide - RAGE y, por tanto, son especialmente ventajosos en el tratamiento de enfermedad de Alzheimer y demencias relacionadas.

Además, los compuestos de la presente invención actúan de moduladores de la interacción de RAGE con dos o más ligandos endógenos en preferencia con respecto a otros. Tales compuestos son ventajosos en el tratamiento de patologías relacionadas o sin relacionar mediadas por RAGE, es decir, enfermedad de Alzheimer y cáncer.

15 Además, los compuestos de la presente invención actúan de moduladores de RAGE uniéndose a todos y cada uno de sus ligandos, previniendo así la generación de estrés oxidativo y activación de genes regulados por NF- $\kappa$ B tales como las citocinas IL-1 y TNF- $\alpha$ . Por tanto, antagonizando la unión de ligandos fisiológicos a RAGE se previenen consecuencias patofisiológicas elegidas como diana y útiles para el manejo o tratamiento de enfermedades, es decir, la interacción AGE-RAGE que conduce a complicaciones diabéticas, la interacción S100/EN-RAGE/calgranulina-RAGE que conduce a enfermedades inflamatorias, la interacción  $\beta$ -amiloide-RAGE que conduce a enfermedad de Alzheimer y la interacción anfoterina-RAGE que conduce a cáncer.

### I. RAGE y las complicaciones de diabetes

25 Como se observa anteriormente, los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de las complicaciones de diabetes. Se ha mostrado que la glucoxidación no enzimática de macromoléculas que en último lugar produce la formación de productos finales de glicación avanzada (AGE) está potenciada en sitios de inflamación, en insuficiencia renal, en presencia de hiperglucemia y otras afecciones asociadas a estrés oxidativo sistémico o local (Dyer, D., y col., J. Clin. Invest., 91:2463-2469 (1993); Reddy, S., y col., Biochem., 34:90872-10878 (1995); Dyer, D., y col., J. Biol. Chem., 266:11654-11660 (1991); Degenhardt, T., y col., Cell Mol. Biol., 44:1139-1145 (1998)). La acumulación de AGE en la vasculatura puede producirse focalmente, como en el amiloide en las articulaciones compuesto por AGE- $\beta_2$ -microglobulina encontrado en pacientes con amiloidosis relacionada con diálisis (Miyata, T., y col., J. Clin. Invest., 92:1243-1252 (1993); Miyata, T., y col., J. Clin. Invest., 98:1088-1094 (1996)), o generalmente como se ejemplifica por la vasculatura y tejidos de pacientes con diabetes (Schmidt, A.-M., y col., Nature Med., 1:1002-1004 (1995)). La acumulación progresiva de AGE con el tiempo en pacientes con diabetes sugiere que los mecanismos de eliminación endógena no pueden funcionar eficazmente en sitios de deposición de AGE. Tales AGE acumulados tienen la capacidad de alterar las propiedades celulares por varios mecanismos. Aunque los RAGE se expresan a bajos niveles en tejidos normales y la vasculatura en un entorno en el que se acumulan los ligandos para receptores, se ha mostrado que RAGE se regula por incremento (Li, J. y col., J. Biol. Chem., 272:16498-16506 (1997); Li, J., y col., J. Biol. Chem., 273:30870-30878 (1998); Tanaka, N., y col., J. Biol. Chem., 275:25781-25790(2000)). La expresión de RAGE es elevada en endotelio, células de tejido liso y fagocitos mononucleares infiltrantes en vasculatura diabética. Por tanto, los estudios en cultivo celular han demostrado que la interacción AGE-RAGE produjo cambios en propiedades celulares importantes en homeostasis vascular.

### II. RAGE y disfunción celular en la amiloidosis

35 Por tanto, como se observa anteriormente, los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de amiloidosis y enfermedad de Alzheimer. RAGE parece ser un receptor de la superficie celular que se une al material fibrilar de la hoja  $\beta$  independientemente de la composición de las subunidades (péptido amiloide  $\beta$ , A $\beta$ , amilina, suero amiloide A, péptido derivado de priones) (Yan, S.-D., y col., Nature, 382:685-691 (1996); Yan, S.-D., y col., Nat. Med., 6:643-651 (2000)). Se ha mostrado que la deposición de amiloide produce el potenciamiento de la expresión de RAGE. Por ejemplo, en los cerebros de pacientes con enfermedad de Alzheimer (AD), la expresión de RAGE aumenta en neuronas y la glía (Yan, S. -D., y col., Nature 382:685-691 (1996)). Las consecuencias de la interacción de A $\beta$  con RAGE parecen ser bastantes diferentes en neuronas frente a la microglía. Mientras que la microglía se activa como consecuencia de la interacción A $\beta$ -RAGE, como se refleja por el aumento de la motilidad y la expresión de citocinas, la activación neuronal temprana mediada por RAGE es reemplazada por la citotoxicidad en momentos posteriores. Otras pruebas de una función para RAGE en interacciones celulares de A $\beta$  se refiere a la inhibición de la vasoconstricción cerebral inducida por A $\beta$  y transferencia del péptido a través de la barrera hematoencefálica a la parénquima del cerebro cuando el receptor se bloqueó (Kumar, S., y col., Neurosci. Program, pág. 141-nº 275.19 (2000)). Se ha mostrado que la inhibición de la interacción RAGE-amiloide disminuye la expresión de RAGE celular y marcadores de estrés de células (además de la activación de NF- $\kappa$ B), y disminuye la deposición de amiloide (Yan, S.-D., y col., Nat. Med., 6:643-651 (2000)), sugiriendo una función para la interacción RAGE-amiloide en tanto la perturbación de propiedades celulares en un entorno enriquecido para amiloide (incluso en fases tempranas)

además de en la acumulación de amiloide.

### III. RAGE y propagación de la respuesta inmunitaria/inflamatoria

Como se observa anteriormente, los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de inflamación. Por ejemplo, se ha mostrado que S100/calgranulinas comprenden una familia de polipéptidos de unión a calcio estrechamente relacionada caracterizada por dos regiones de manos EF ligadas por un péptido conector (Schafer, B. y col., TIBS, 21:134-140 (1996); Zimmer, D., y col., Brain Res. Bull., 37:417-429 (1995); Rammes, A., y col., J. Biol. Chem., 272:9496-9502 (1997); Lugerling, N., y col., Eur. J. Clin. Invest., 25:659-664 (1995)). Aunque carecen de péptidos señal, desde hace tiempo se sabe que las S100/calgranulinas tienen acceso al espacio extracelular, especialmente en sitios de respuestas inmunitarias/inflamatorias crónicas, como en fibrosis quística y artritis reumatoide. RAGE es un receptor para muchos miembros de la familia de S100/calgranulina que media en sus efectos proinflamatorios sobre células tales como linfocitos y fagocitos mononucleares. Por tanto, los estudios sobre la respuesta de hipersensibilidad de tipo retardada, colitis en ratones nulos para IL-10, artritis inducida por colágeno y modelos de encefalitis autoinmunitaria experimental sugieren que la interacción RAGE-ligando (supuestamente con S100/calgranulinas) tiene una función proximal en la cascada inflamatoria como participa en las enfermedades inflamatorias tales como, pero no se limitan a, artritis reumatoide y esclerosis múltiple.

RAGE también participa en enfermedades inflamatorias de la piel tales como, pero no se limitan a, dermatitis atópica, eccema y psoriasis. La psoriasis en particular se caracteriza por lesiones inflamadas que pican. La psoriasis puede ir acompañada de síntomas artropáticos que son similares a aquellos observados en artritis reumatoide.

Hay pruebas considerables de que la psoriasis es un trastorno autoinmunitario poligénico. Las lesiones psoriásicas son ricas en citocinas, en particular IL-1 y IL-8, ambas potentes mediadores proinflamatorios. La IL-8 en particular es un factor quimiotáctico para neutrófilos; también se sabe que los neutrófilos sintetizan y secretan proteínas S100, uno de los ligandos para RAGE que participan en la propagación de la respuesta inmunitaria e inflamatoria. La psoriasina (S100A7), un nuevo miembro de la familia del gen S100, es una proteína secretada aislada de piel psoriásica. Semprini y col. (Hum. Genet. 2002 Oct, 111(4-5), 310-3) han mostrado un enlace de susceptibilidad genética a psoriasis para distinguir la expresión en exceso de proteínas S100 en la piel. Por tanto, sería de esperar que un modulador de RAGE regulara la respuesta inmunitaria en psoriasis.

### IV. RAGE y anfoterina

Como se observa anteriormente, los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de tumor y metástasis tumorales. Por ejemplo, la anfoterina es una proteína de unión a ADN cromosómico no histónica del grupo I de alta movilidad (Rauvala, H., y col., J. Biol. Chem., 262:16625-16635 (1987); Parkikinen, J., y col., J. Biol. Chem. 288:19726-19738 (1993)) que se ha mostrado que interactúa con RAGE. Se ha mostrado que la anfoterina promueve la excrecencia de neuritas, además de servir de superficie para el ensamblaje de complejos de proteasas en el sistema fibrinolítico (también conocido por contribuir a la movilidad de células). Además, se ha observado un efecto inhibitorio del crecimiento tumoral local del bloqueo de RAGE en un modelo de tumor primario (glioma C6), el modelo de metástasis pulmonar de Lewis (Taguchi, A., y col., Nature 405:354-360 (2000)), y que espontáneamente produce papilomas en ratones que expresan el transgén v-Ha-ras (Leder, A., y col., Proc. Natl. Acad. Sci., 87:9178-9182 (1990)).

La anfoterina es una proteína de unión a ADN cromosómico no histónica del grupo I de alta movilidad (Rauvala, H. y R. Pihlaskari. 1987. Isolation and some characteristics of an adhesive factor of brain that enhances neurite outgrowth in central neurons. J. Biol. Chem. 262:16625-16635. (Parkikinen, J., E. Raulo, J. Merenmies, R. Nolo, E. Kajander, M. Baumann, y H. Rauvala. 1993. Amphoterin, the 30 kDa protein in a family of HIMG1-type polypeptides. J. Biol. Chem. 268:19 726-19738).

### V. RAGE y disfunción eréctil

La relajación de las células de tejido liso en las arteriolas y senos cavernosos produce el aumento de la circulación sanguínea en el pene, aumentando la presión del cuerpo cavernoso para culminar en la erección del pene. Se considera que el óxido nítrico es el principal estimulante de la relajación del músculo liso cavernoso (véase Wingard CJ, Clinton W, Branam H, Stopper VS, Lewis RW, Mills TM, Chitaley K. Antagonism of Rho-kinase stimulates rat penile erection via a nitric oxide-independent pathway. Nature Medicine 2001 Jan;7(1):119-122). La activación de RAGE produce oxidantes (véase Yan, S-D., Schmidt A-M., Anderson, G., Zhang, J., Brett, J., Zou, Y-S., Pinsky, D., y Stern, D. Enhanced cellular oxidant stress by the Interaction of advanced glycation endproducts with their receptors/binding proteins. J. Biol. Chem. 269:9889-9887, 1994) mediante una enzima similar a NADH-oxidasa, suprimiendo así la circulación de óxido nítrico. Inhibiendo potencialmente la activación de las rutas de señalización de RAGE disminuyendo la producción intracelular de AGE, la generación de oxidantes se atenuará. Los bloqueantes de RAGE pueden promover y facilitar la erección del pene bloqueando el acceso de ligandos para RAGE.

La ruta de Rho-cinasa sensible al calcio puede desempeñar una función sinérgica en la vasoconstricción cavernosa para mantener la flacidez del pene. El antagonismo de Rho-cinasa produce una elevada presión del cuerpo cavernoso, iniciando la respuesta eréctil independientemente del óxido nítrico (Wingard y col.). Uno de los mecanismos de señalización activados por RAGE implica la familia de Rho-cinasa tal como cdc42 y rac (véase

Huttunen HJ, Fages C, Rauvala H. Receptor for advanced glycation end products (RAGE)-mediated neurite outgrowth and activation of NF-kappaB require the cytoplasmic domain of the receptor but different downstream signaling pathways. J Biol Chem 1999 Jul 9;274(28):19919-24). Por tanto, la inhibición de la activación de Rho-cinasas mediante la supresión de las rutas de señalización de RAGE potenciará y estimulará la erección del pene independientemente del óxido nítrico.

**VI. RAGE y enfermedades respiratorias**

La inflamación de las vías respiratorias es importante en la patogénesis del asma. Tal inflamación puede dar lugar a exacerbaciones significativas y aumentos en la gravedad del asma, además de ser un factor importante en una disminución en el estado asmático. En exacerbaciones graves de asma hay una respuesta inflamatoria intensa, mecanísticamente heterogénea, que implica la acumulación y la activación de neutrófilos y eosinófilos. Los neutrófilos son una fuente de significativa de proteínas S100, ligandos clave para RAGE que participan en la propagación de la respuesta inmunitaria e inflamación. Por tanto, sería de esperar que los moduladores de RAGE poseyeran valor terapéutico en el tratamiento del asma.

Además, sería de esperar que la etapa de propagación en la respuesta inmunitaria en el pulmón accionada por la interacción S100-RAGE condujera a la activación y/o el reclutamiento de células inflamatorias tales como neutrófilos, que en enfermedades pulmonares obstructivas crónicas tal como enfisema son fuentes significativas de proteasas dañinas. Por tanto, sería de esperar que un modulador de RAGE poseyera potencial en el tratamiento de enfermedades pulmonares obstructivas crónicas.

Por tanto, en otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos para la inhibición de la interacción de RAGE con ligandos fisiológicos. En una realización preferida de este aspecto, la presente invención proporciona compuestos para tratar un estado de enfermedad seleccionado del grupo que consiste en inflamación aguda y crónica que incluye, pero no se limita a, inflamación de la piel tal como psoriasis y dermatitis atópica e inflamación de pulmón que incluye asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, permeabilidad vascular, nefropatía, aterosclerosis, retinopatía, enfermedad de Alzheimer, disfunción eréctil e invasión y/o metástasis tumoral, que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo un compuesto de la presente invención, preferentemente una cantidad farmacológicamente eficaz, más preferentemente una cantidad terapéuticamente eficaz. En una realización preferida se utiliza al menos un compuesto de fórmula (Ib), tanto solo como en combinación con uno o más agentes terapéuticos conocidos. En otra realización preferida, la presente invención proporciona compuestos para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades humanas mediadas por RAGE, tratamiento que comprende el alivio de uno o más síntomas resultantes de ese trastorno, hasta una cura total para ese trastorno particular o prevención de la aparición del trastorno, que comprende la administración a un ser humano en necesidad del mismo de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención.

Los factores que influirán que constituyen una cantidad eficaz dependerán del tamaño y el peso del sujeto, la biodegradabilidad del agente terapéutico, la actividad del agente terapéutico, además de su biodisponibilidad. Como se usa en este documento, la frase “un sujeto en necesidad del mismo” incluye sujetos mamíferos, preferentemente seres humanos, que padecen tanto una o más de las enfermedades o estados de enfermedad anteriormente mencionados como están en riesgo de tales. Por consiguiente, en el contexto del procedimiento terapéutico, este procedimiento también comprende un procedimiento para tratar un sujeto mamífero profilácticamente, o antes de la aparición del diagnóstico de tal(es) enfermedad(es) o estado(s) de enfermedad.

En otro aspecto de la presente invención, los moduladores de RAGE de la invención se utilizan en tratamientos terapéuticos complementarios o terapéuticos de combinación con otros agentes terapéuticos conocidos.

El término “tratamiento” como se usa en este documento se refiere al espectro completo de tratamientos para un trastorno dado de los que el paciente está padeciendo que incluye alivio de uno, la mayoría de todos los síntomas resultantes de ese trastorno, hasta una cura total del trastorno particular o prevención de la aparición del trastorno.

Lo siguiente es una lista no exhaustiva de adyuvantes y agentes terapéuticos adicionales que pueden utilizarse en combinación con los moduladores de RAGE de la presente invención:

Clasificaciones farmacológicas de agentes anticancerígenos:

1. Agentes alquilantes: ciclofosfamida, nitrosoureas, carboplatino, cisplatino, procarbazona
2. Antibióticos: bleomicina, daunorubicina, doxorubicina
3. Antimetabolitos: metotrexato, citarabina, fluorouracilo
4. Alcaloides de las plantas: vinblastina, vincristina, etopósido, paclitaxel,
5. Hormonas: tamoxifeno, acetato de octreotida, finasterida, flutamida
6. Modificadores de la respuesta biológica: interferones, interleucinas, anticuerpos antitumorales

Clasificaciones farmacológicas de tratamiento para artritis reumatoide (inflamación)

1. Analgésicos: aspirina
2. AINE (fármacos antiinflamatorios no esteroideos): ibuprofeno, naproxeno, diclofenac

3. FARME (fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad): metotrexato, preparaciones de oro, hidroxicloroquina, sulfasalazina
4. Modificadores de la respuesta biológica, FARME: etanercept, infliximab, glucocorticoides

Clasificaciones farmacológicas de tratamiento para diabetes melitus

- 5
  1. Sulfonilureas: tolbutamida, tolazamida, gliburida, glipizida
  2. Biguanidas: metformina
  3. Diversos agentes orales: acarbosa, troglitazona
  4. Insulina

Clasificaciones farmacológicas de tratamiento para enfermedad de Alzheimer

- 10
  1. Inhibidor de la colinesterasa: tacrina, donepezilo
  2. Antipsicóticos: haloperidol, tioridazina
  3. Antidepresivos: desipramina, fluoxetina, trazodona, paroxetina
  4. Anticonvulsivos: carbamazepina, ácido valproico

15 En otra realización preferida, la presente invención proporciona compuestos para tratar enfermedades mediadas por RAGE, comprendiendo el tratamiento administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (Ib) en combinación con agentes terapéuticos seleccionados del grupo que consiste en agentes alquilantes, antimetabolitos, alcaloides de las plantas, antibióticos, hormonas, modificadores de la respuesta biológica, analgésicos, AINE, FARME, glucocorticoides, sulfonilureas, biguanidas, insulina, inhibidores de la colinesterasa, antipsicóticos, antidepresivos y anticonvulsivos. En otra realización

20 preferida, la presente invención proporciona la composición farmacéutica de la invención como se ha descrito anteriormente que comprende además uno o más agentes terapéuticos seleccionados del grupo que consiste en agentes alquilantes, antimetabolitos, alcaloides de las plantas, antibióticos, hormonas, modificadores de la respuesta biológica, analgésicos, AINE, FARME, glucocorticoides, sulfonilureas, biguanidas, insulina, inhibidores de la colinesterasa, antipsicóticos, antidepresivos y anticonvulsivos.

25 En términos generales, el compuesto de la presente invención se administra a un nivel de dosificación de aproximadamente 0,01 a 500 mg/kg de peso corporal del sujeto que está tratándose sistémicamente, con un intervalo de dosificación preferido entre 0,01 y 200 mg/kg, lo más preferentemente 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal por día. La cantidad de principio activo que puede combinarse con los materiales de vehículo para producir una dosificación única variará dependiendo del huésped tratado y el modo administración particular. Por ejemplo, una

30 formulación prevista para administración por vía oral a seres humanos pueden contener 1 mg a 2 gramos de un compuesto de fórmula (Ib) con una cantidad apropiada y conveniente de material de vehículo que puede variar de aproximadamente el 5 al 95 por ciento de la composición total. Por tanto, una forma de dosificación prevista para administración tópica a la piel puede prepararse al 1% al 99% de relación de compuesto con respecto a excipiente

35 tópico y una forma de dosificación prevista para administración inhalada de 01 a 200 mg de compuesto en un vehículo adecuado para administrar una dosificación inhalada de compuesto. Formas unitarias de dosificación de compuesto sistémicamente administrado contendrán generalmente entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 500 mg de principio activo. Esta dosificación tiene que individualizarse por el médico basándose en el estado clínico específico del sujeto que está tratándose. Por tanto, se entenderá que el nivel de dosificación específico para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad del

40 compuesto específico empleado, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, vía de administración, velocidad de secreción, combinación de fármacos y la gravedad de la enfermedad particular que se somete a terapia.

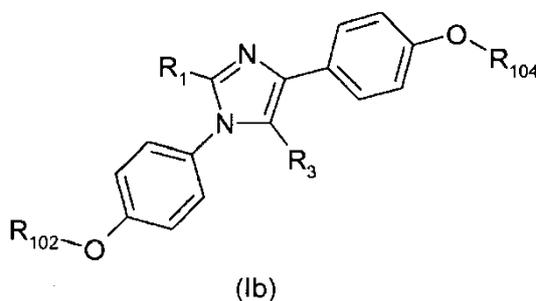
Aunque la invención se ha descrito e ilustrado con referencia a ciertas realizaciones preferidas de la misma, aquellos

45 expertos en la materia apreciarán que pueden hacerse diversos cambios, modificaciones y sustituciones en la misma. Por ejemplo, dosificaciones eficaces distintas de las dosificaciones preferidas que se exponen en este documento pueden aplicarse como consecuencia de las variaciones en la receptividad del mamífero que está tratándose para enfermedad(es) mediada(s) por RAGE. Asimismo, las respuestas farmacológicas específicas observadas pueden variar según y dependiendo del compuesto activo particular seleccionado o de si están presentes vehículos farmacéuticos o no, además del tipo de formulación y modo de administración empleado, y tales

50 variaciones o diferencias esperadas en los resultados se contemplan según los objetos y prácticas de la presente invención.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (Ib)



en la que

5 R<sub>1</sub> es -hidrógeno, -arilo, -heteroarilo, -cicloalquilo, -heterociclilo, -alquilo, -alquenilo, -alquilen-arilo, -alquilen-heteroarilo, -alquilen-heterociclilo, -alquilen-cicloalquilo, -cicloalquilarilo fusionado, -cicloalquilheteroarilo fusionado, -heterocicilarilo fusionado, -heterocicilheteroarilo fusionado, -alquilen-cicloalquilarilo fusionado, -alquilen-cicloalquilheteroarilo fusionado, -alquilen-heterocicilarilo fusionado, -alquilen-heterocicilheteroarilo fusionado o -G<sub>1</sub>-G<sub>2</sub>-G<sub>3</sub>-R<sub>5</sub> en la que

10 G<sub>1</sub> y G<sub>3</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: alquilenlo, alquilenilo, alquinileno, cicloalquilenlo, heterocicileno, arileno, heteroarileno, (aril)alquilenlo, (heteroaril)alquilenlo, (aril)alquilenilo, (heteroaril)alquilenilo, y un enlace directo;

15 G<sub>2</sub> es -O-, -S-, -S(O)-, -N(R<sub>6</sub>)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -C(O)-, -CO<sub>2</sub>-, -C(O)N(R<sub>6</sub>)-, N(R<sub>6</sub>)C(O)-, -S(O<sub>2</sub>)N(R<sub>6</sub>)-, N(R<sub>6</sub>)S(O<sub>2</sub>)-, -O-alquilen-C(O)-, -(O)C-alquilen-O-, -O-alquilen-, -alquilen-O-, alquilenlo, alquilenilo, alquinileno, cicloalquilenlo, heterocicileno, arileno, heteroarileno, cicloalquilarilo fusionado, cicloalquilheteroarilo fusionado, heterocicilarilo fusionado, heterocicilheteroarilo fusionado o un enlace directo, en las que R<sub>6</sub> es hidrógeno, arilo, alquilo, -alquilen-arilo, alcoxi o -alquilen-O-arilo; y

20 R<sub>5</sub> es hidrógeno, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, -alquilen-arilo, -alquilen-heteroarilo, -alquilen-heterociclilo, -alquilen-cicloalquilo, cicloalquilarilo fusionado, cicloalquilheteroarilo fusionado, heterocicilarilo fusionado, heterocicilheteroarilo fusionado; -alquilen-cicloalquilarilo fusionado, -alquilen-cicloalquilheteroarilo fusionado, -alquilen-heterocicilarilo fusionado o -alquilen-heterocicilheteroarilo fusionado;

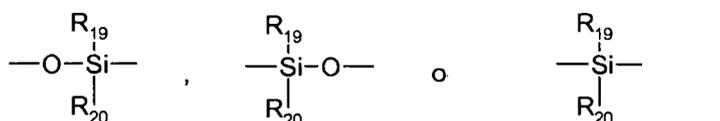
R<sub>3</sub> es hidrógeno o un grupo alquilo; y

R<sub>102</sub> y R<sub>104</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en:

- 25 a) -H;  
 b) -alquilo;  
 c) -arilo;  
 d) -heteroarilo;  
 e) -alquilen-heteroarilarilo;  
 30 f) -alquilen-arilo;  
 g) -alquilen-W<sub>2</sub>-R<sub>18</sub>;  
 h) -Y<sub>4</sub>-NR<sub>23</sub>R<sub>24</sub>;  
 i) -Y<sub>4</sub>-NH-C(=NR<sub>25</sub>)NR<sub>23</sub>R<sub>24</sub>;  
 j) -Y<sub>4</sub>-C(=NR<sub>25</sub>)NR<sub>23</sub>R<sub>24</sub>; y  
 35 k) -Y<sub>4</sub>-Y<sub>5</sub>-A<sub>2</sub>;

en las que

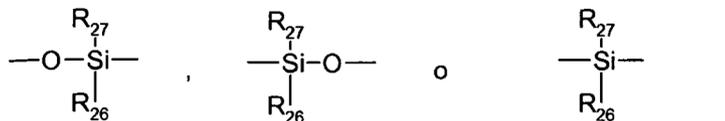
W<sub>2</sub> es -CH<sub>2</sub>-, -O-, -N(H)-, -S-, SO<sub>2</sub>-, -CON(H)-, -NHC(O)-, -NHCON(H)-, -NHSO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>N(H)-, -C(O)-O-, -NHCO<sub>2</sub>NH-, -O-S(O)<sub>2</sub>-, -O-CO-,



en las que R<sub>19</sub> y R<sub>20</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, arilo, alquilo, -alquilen-arilo, alcoxi y -alquilen-O-arilo; y

R<sub>18</sub> es arilo, alquilo, -alquilen-arilo, -alquilen-heteroarilo o -alquilen-O-arilo;

5 Y<sub>5</sub> es un enlace directo, -CH<sub>2</sub>-, -O-, -N(H)-, -S-, SO<sub>2</sub>-, -C(O)-, -CON(H)-, -NHC(O)-, -NHCON(H)-, -NHSO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>N(H)-, -C(O)-O-, -NHSO<sub>2</sub>NH-, -O-CO-,



en las que R<sub>27</sub> y R<sub>26</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: arilo, alquilo, -alquilen-arilo, alcoxi y -alquil-O-arilo;

Y<sub>4</sub> es

- 10 a) -alquileno;  
b) -alquenileno;  
c) -alquinileno;  
d) -arileno;  
15 e) -heteroarileno;  
f) -cicloalquileno;  
g) -heterociclileno;  
h) -alquilen-arileno;  
i) -alquilen-heteroarileno;  
20 j) -alquilen-cicloalquileno;  
k) -alquilen-heterociclileno;  
l) -arilen-alquileno;  
m) -heteroarilen-alquileno;  
n) -cicloalquilen-alquileno;  
25 o) -heterociclilen-alquileno;  
p) -O-;  
q) -S-;  
r) -S(O<sub>2</sub>)-; o  
s) -S(O)-;

30 en el que dichos grupos alquileno pueden contener opcionalmente uno o más átomos de O, S, S(O) o SO<sub>2</sub>;

A<sub>2</sub> es

- a) heterociclilo, arilheterociclilo fusionado o heteroarilheterociclilo fusionado que contiene al menos un átomo de nitrógeno básico,  
b) -imidazolilo, o  
35 c) -piridilo;

R<sub>23</sub>, R<sub>24</sub> y R<sub>25</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, arilo, heteroarilo, -alquilen-heteroarilo, alquilo, -alquilen-arilo, -alquilen-O-arilo y -alquilen-O-heteroarilo; y R<sub>23</sub> y R<sub>24</sub> pueden considerarse en conjunto para formar un anillo que tiene la fórmula -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-X<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>- unido al átomo de nitrógeno al que R<sub>23</sub> y R<sub>24</sub> están unidos

40 en la que

s y t son, independientemente, 1, 2, 3 ó 4;

X<sub>3</sub> es un enlace directo, -CH<sub>2</sub>-, -O-, -S-, -S(O<sub>2</sub>)-, -C(O)-, -CON(H)-, -NHC(O)-, -NHCON(H)-, -NHSO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>N(H)-, -C(O)-O-, -O-C(O)-, -NHSO<sub>2</sub>NH-,



R<sub>102</sub> es un grupo de fórmula -Y<sub>4</sub>-NR<sub>23</sub>R<sub>24</sub>, -Y<sub>4</sub>-NH-C(=NR<sub>25</sub>)NR<sub>23</sub>R<sub>24</sub>, -Y<sub>4</sub>-C(=NR<sub>25</sub>)NR<sub>23</sub>R<sub>24</sub> o Y<sub>4</sub>-Y<sub>5</sub>-A<sub>2</sub>;  
 R<sub>104</sub> es un grupo de fórmula -Y<sub>4</sub>-NR<sub>23</sub>R<sub>24</sub>, -Y<sub>4</sub>-NH-C(=NR<sub>25</sub>)NR<sub>23</sub>R<sub>24</sub>, -Y<sub>4</sub>-C(=NR<sub>25</sub>)NR<sub>23</sub>R<sub>24</sub> o -Y<sub>4</sub>-Y<sub>5</sub>-A<sub>2</sub>; con la condición de que no más de uno de R<sub>23</sub>, R<sub>24</sub> y R<sub>25</sub> sea arilo o heteroarilo; y

en la que

5 los grupos alquilo y/o arilo de R<sub>102</sub> y R<sub>104</sub> puede estar opcionalmente sustituidos 1-4 veces con un grupo sustituyente, en el que dicho(s) grupo(s) sustituyente(s) se selecciona(n) independientemente del grupo que consiste en:

- a) halógeno;
- b) perhaloalquilo;
- c) alquilo;
- 10 d) ciano;
- e) alquiloxi;
- f) arilo; y
- g) ariloxi

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 2. El compuesto de fórmula (Ib) de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sub>1</sub> es un grupo hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, iso-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 3-butenilo, terc-butilo, 3-ciclohexil-propilo, 3-fenoxipropilo, metoximetilo, 4-fluoro-fenilo, 3-(4-clorofenoxi)-propilo, 2,4,4-trimetil-pentilo, 1-etil-propilo, 1-propil-butilo, benciloximetilo, 2-ciclopropil-etilo, 2-fenil-etilo, 4-terc-butilfenoximetilo, 4-terc-butilciclohexilo, 4-etilciclohexilo, 4-butilciclohexilo, 3-metoxicarbonil-1-propilo o 2-(piridin-3-il)-etilo y R<sub>3</sub> es hidrógeno.

20 3. El compuesto de fórmula (Ib) de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sub>102</sub> y R<sub>104</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en:

- 25 2-(4-clorofenil)-etilo,
- 3-(N,N'-dietilamino)-propilo,
- 2-amino-etilo,
- 2-(N-metil-N'-piridin-4-il-amino)-etilo,
- 2-(N-etil-N'-piridin-4-il-amino)-etilo,
- 2-(N-piridin-4-il-amino)-etilo,
- 30 4-(4-amino-piridin-3-ilo),
- 2-(N,N'-bis-piridin-2-ilmetil-amino)-etilo,
- 2-(guanidinil)-etilo,
- 2-[4-(piridin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etilo,
- 2-(N-metil-N'-3-metilpiridin-4-il-amino)-etilo,
- 35 4-hidroxi-pirrolidin-2-ilmetilo,
- 4-amino-3,5-dimetil-pirrolidin-2-ilmetilo,
- dibenzofuran-2-ilo,
- 3-(piperazin-1-il)-propilo,
- 5-(piperazin-1-il)-pentilo,
- 3-(N,N'-dimetilamino)-propilo,
- 40 3-fluoro-4-trifluorometil-fenilo,
- 4-fluoro-3-trifluorometil-fenilo,
- 4-fenil-fenilo,
- 4-trifluorometil-bencilo,
- 3,4-dicloro-fenilo,
- 45 2,4-dicloro-fenilo,
- bencilo,
- (1-etil-piperidin-3-il)-metilo,
- 4-fenoxi-bencilo,
- 3,4,5-trimetoxibencilo,
- 50 2-(pirrolidin-1-il)-etilo,
- 2-(piperidin-1-il)-etilo,
- 2,2'-dimetil-3-(N,N'-dimetilamino)-propilo,
- 2-(N,N'-diisopropilamino)-etilo,
- 3-(2,6-diclorofenil)-4-metil-isoxazol-5-ilmetilo,
- 55 4-bromo-bencilo,
- 4-clorofenilo,
- 3,3-difenilpropilo,
- 4-[2-(bifenil-4-il)-acetamido]-fenilo,
- 2-(9H-carbazol)-etilo,
- 60 4-metoxifenilo,

4-terc-butil-fenilo, y  
naftilen-2-ilmetilo.

4. El compuesto de fórmula (Ib) de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que  $R_1$  es -alquilo, -alquilen-cicloalquilen-alquilo, -cicloalquilo, -heterociclilo, -alquilen-cicloalquilo, -alquilen-heteroarilo, -alquilen-heterociclilo o -alquilen-heterociclicilen-alquilo;  $R_3$  es hidrógeno;  $R_{102}$  es -arilo o -alquilen-arilo sustituido con al menos uno de un grupo halógeno, perhaloalquilo o alcoxi; y  $R_{104}$  es  $-Y_4-NR_{23}R_{24}$  o  $-Y_4-Y_5-A_2$ .

5. El compuesto de fórmula (Ib) de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que  $R_1$  es -heterociclilo, heterociclicilen-heteroarilo, -alquilen-cicloalquilo, -alquilen-heteroarilo, -alquilen-heterociclilo o -alquilen-heterociclicilen-alquilo;

10  $R_3$  es hidrógeno; y

$R_{102}$  y  $R_{104}$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: -arilo, -alquilen-arilo,  $-Y_4-NR_{23}R_{24}$  y  $-Y_4-Y_5-A_2$  en las que  $Y_4$  es alquileno,

en el que los grupos alquilo o arilo están opcionalmente sustituidos con al menos uno de un grupo halógeno, perhaloalquilo o alcoxi, y

15 en el que al menos uno de  $R_{102}$  y  $R_{104}$  es  $-Y_4-NR_{23}R_{24}$  o  $-Y_4-Y_5-A_2$  en las que  $Y_4$  es alquileno.

6. El compuesto según la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:

{3-[4-(2-butil-4-{4-[2-(4-cloro-fenil)-etoxi]-fenil]-imidazol-1-il)-fenoxi]-propil]-dietil-amina;  
 {3-[4-(4-{4-[2-(4-cloro-fenil)-etoxi]-fenil]-2-isobutil-imidazol-1-il)-fenoxi]-propil]-dietil-amina;  
 {3-(4-{2-butil-1-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-1H-imidazol-4-il)-fenoxi]-propil]-dietil-amina;  
 20 1-[4-(4-{2-butil-1-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-1H-imidazol-4-il)-fenoxi]-butil]-piperazina;  
 1-[5-(4-{2-butil-1-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-1H-imidazol-4-il)-fenoxi]-pentil]-piperazina;  
 {3-[4-(4-{4-[2-(4-cloro-fenil)-etoxi]-fenil]-imidazol-1-il)-fenoxi]-propil]-dietil-amina;  
 {3-(4-{1-[4-(4-terc-butil-fenoxi)-fenil]-1H-imidazol-4-il)-fenoxi]-propil]-dietil-amina;  
 25 {3-(4-{2-butil-1-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-1H-imidazol-4-il)-fenoxi]-propil]-dietil-amina;  
 {3-(4-{2-butil-1-[4-(3,4-dicloro-fenoxi)-fenil]-1H-imidazol-4-il)-fenoxi]-propil]-dietil-amina;  
 {3-(4-{2-ciclobutil-1-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-1H-imidazol-4-il)-fenoxi]-propil]-dietil-amina;  
 {3-(4-{2-ciclopentil-1-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-1H-imidazol-4-il)-fenoxi]-propil]-dietil-amina;  
 {3-(4-{2-ciclohexil-1-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-1H-imidazol-4-il)-fenoxi]-propil]-dietil-amina;  
 dietil-[3-(4-{1-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-2-isobutil-1H-imidazol-4-il)-fenoxi]-propil]-amina;  
 30 {3-(4-{2-but-3-enil-1-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-1H-imidazol-4-il)-fenoxi]-propil]-dietil-amina;  
 {3-(4-{2-terc-butil-1-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-1H-imidazol-4-il)-fenoxi]-propil]-dietil-amina;  
 dietil-[3-(4-{2-(4-fluoro-fenil)-1-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-1H-imidazol-4-il)-fenoxi]-propil]-  
 amina;  
 {3-(4-{1-[4-(3,5-bis-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-2-butil-1H-imidazol-4-il)-fenoxi]-propil]-dietil-amina;  
 35 (3-4-[1-(4-benciloxi-fenil)-2-butil-1H-imidazol-4-il]-fenoxi)-propil]-dietil-amina;  
 {3-[4-(2-terc-butil-4-{4-[2-(4-cloro-fenil)-etoxi]-fenil]-imidazol-1-il)-fenoxi]-propil]-dietil-amina;  
 {3-(4-{2-butil-1-[4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-1H-imidazol-4-il)-fenoxi]-propil]-dietil-amina;  
 dietil-[3-(4-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-imidazol-1-il)-fenoxi]-propil]-amina;  
 (3-{4-[4-{4-[2-(4-cloro-fenil)-etoxi]-fenil]-2-(4-fluoro-fenil)-imidazol-1-il)-fenoxi]-propil]-dietil-amina;  
 40 {3-[4-(4-{4-[2-(4-cloro-fenil)-etoxi]-fenil]-2-ciclopropil-imidazol-1-il)-fenoxi]-propil]-dietil-amina;  
 {3-[4-(4-{4-[2-(4-cloro-fenil)-etoxi]-fenil]-2-ciclopentil-imidazol-1-il)-fenoxi]-propil]-dietil-amina;  
 {3-(4-{4-[4-(bifenil-4-iloxi)-fenil]-imidazol-1-il)-fenoxi]-propil]-dietil-amina;  
 dietil-[3-(4-{4-[4-(3-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-imidazol-1-il)-fenoxi]-propil]-amina;  
 {3-(4-{4-[4-(3,4-dicloro-fenoxi)-fenil]-imidazol-1-il)-fenoxi]-propil]-dietil-amina;  
 45 {3-(4-{2-butil-1-[4-(4-metoxi-fenoxi)-fenil]-1H-imidazol-4-il)-fenoxi]-propil]-dietil-amina;  
 1-[2-(4-{2-butil-1-[4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-1H-imidazol-4-il)-fenoxi]-etil]-piperazina;  
 {3-[4-(4-{4-[2-(4-cloro-fenil)-etoxi]-fenil]-imidazol-1-il)-fenoxi]-propil]-dimetil-amina;  
 1-{2-[4-(4-{4-[2-(4-cloro-fenil)-etoxi]-fenil]-imidazol-1-il)-fenoxi]-etil]-piperazina;  
 {3-(4-{2-(3-ciclohexil-propil)-1-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-1H-imidazol-4-il)-fenoxi]-propil]-dietil-  
 50 amina;  
 dietil-(3-{4-[1-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-2-(3-fenoxi-propil)-1H-imidazol-4-il]-fenoxi]-propil)-  
 amina;  
 {3-[4-(4-{4-[2-(4-cloro-fenil)-etoxi]-fenil]-2-metil-imidazol-1-il)-fenoxi]-propil]-dietil-amina;  
 dietil-[3-(4-{1-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-2-metil-1H-imidazol-4-il)-fenoxi]-propil]-amina;  
 55 (3-{4-[4-(4-benciloxi-fenil)-2-butil-imidazol-1-il)-fenoxi]-propil]-dietil-amina;  
 {3-(4-{2-butil-1-[4-(2,5-difluoro-benciloxi)-fenil]-1H-imidazol-4-il)-fenoxi]-propil]-dietil-amina;  
 (3-{4-[4-{4-[2-(4-cloro-fenil)-etoxi]-fenil]-2-(2,4,4-trimetil-pentil)-imidazol-1-il)-fenoxi]-propil]-dietil-amina;  
 {3-(4-{2-butil-1-[4-(3-terc-butil-fenoxi)-fenil]-1H-imidazol-4-il)-fenoxi]-propil]-dietil-amina;

- {3-[4-(4-{4-[2-(4-cloro-fenil)-etoxi]-fenil}-2-metoximetil-imidazol-1-il)-fenoxi]-propil]-dietil-amina;  
 (3-[4-[4-{4-[2-(4-cloro-fenil)-etoxi]-fenil}-2-(1-etil-propil)-imidazol-1-il]-fenoxi]-propil]-dietil-amina;  
 (3-[4-[4-{4-[2-(4-cloro-fenil)-etoxi]-fenil}-2-(3-fenoxi-propil)-imidazol-1-il]-fenoxi]-propil]-dietil-amina;  
 (3-[4-[4-{4-[2-(4-cloro-fenil)-etoxi]-fenil}-2-(1-propil-butil)-imidazol-1-il]-fenoxi]-propil]-dietil-amina;  
 5 {3-[4-(2-(4-cloro-fenoximetil)-4-{4-[2-(4-cloro-fenil)-etoxi]-fenil}-imidazol-1-il)-fenoxi]-propil]-dietil-amina;  
 {3-[4-(2-benciloximetil-4-{4-[2-(4-cloro-fenil)-etoxi]-fenil}-imidazol-1-il)-fenoxi]-propil]-dietil-amina;  
 {3-[4-(4-{4-[2-(4-cloro-fenil)-etoxi]-fenil}-2-isobutil-5-metil-imidazol-1-il)-fenoxi]-propil]-dietil-amina;  
 {3-[4-(4-{4-[2-(4-cloro-fenil)-etoxi]-fenil}-2-isobutil-5-propil-imidazol-1-il)-fenoxi]-propil]-dietil-amina;  
 {3-[4-(5-butil-4-{4-[2-(4-cloro-fenil)-etoxi]-fenil}-2-isobutil-imidazol-1-il)-fenoxi]-propil]-dietil-amina;  
 10 {4-(4-{2-(4-cloro-fenil)-etoxi]-fenil}-1-[4-(3-dietilamino-propoxi)-fenil]-1H-imidazol-2-il)-MeOH;  
 dietil-[3-(4-{2-isobutil-4-[4-(4-fenoxi-benciloxi)-fenil]-imidazol-1-il)-fenoxi]-propil]-amina;  
 [3-(4-{4-[4-(4-benciloxi-benciloxi)-fenil]-2-isobutil-imidazol-1-il)-fenoxi]-propil]-dietil-amina;  
 dietil-[3-(4-{2-isobutil-4-[4-(3,4,5-trimetoxi-benciloxi)-fenil]-imidazol-1-il)-fenoxi]-propil]-amina;  
 {3-(4-{1-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-2-isobutil-1H-imidazol-4-il)-fenoxi]-propil]-dietil-amina;  
 15 [3-(4-{1-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-2-(2-ciclopentil-etil)-1H-imidazol-4-il)-fenoxi]-propil]-dietil-amina;  
 [3-(4-{1-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-2-fenetil-1H-imidazol-4-il)-fenoxi]-propil]-dietil-amina;  
 [3-(4-{2-(4-terc-butil-fenoximetil)-1-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-1H-imidazol-4-il)-fenoxi]-propil]-dietil-amina;  
 [3-(4-{2-butil-1-[4-(2,4-dicloro-fenoxi)-fenil]-1H-imidazol-4-il)-fenoxi]-propil]-dietil-amina;  
 [3-(4-{2-butil-1-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-5-metil-1H-imidazol-4-il)-fenoxi]-propil]-dietil-amina;  
 20 [3-(4-{2-butil-1-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-5-propil-1H-imidazol-4-il)-fenoxi]-propil]-dietil-amina;  
 [3-(4-{2,5-dibutil-1-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-1H-imidazol-4-il)-fenoxi]-propil]-dietil-amina;  
 [3-(4-{2-butil-1-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-5-etil-1H-imidazol-4-il)-fenoxi]-propil]-dietil-amina;  
 2-butil-1-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-4-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-1H-imidazol;  
 1-[2-(4-(2-butil-1-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-1H-imidazol-4-il)-fenoxi)-etil]-piperidina  
 25 [3-(4-{2-butil-1-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-1H-imidazol-4-il)-fenoxi]-2,2-dimetil-propil]-dimetil-amina;  
 [2-(4-{2-butil-1-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-1H-imidazol-4-il)-fenoxi)-etil]-diisopropil-amina;  
 [3-(4-{4-[4-(4-bromo-benciloxi)-fenil]-2-isobutil-imidazol-1-il)-fenoxi]-propil]-dietil-amina;  
 [3-(4-{2-butil-1-[4-(6-metoxi-naftalen-2-iloxi)-fenil]-1H-imidazol-4-il)-fenoxi]-propil]-dietil-amina;  
 30 [3-(4-{2-butil-1-[4-(naftalen-2-iloxi)-fenil]-1H-imidazol-4-il)-fenoxi]-propil]-dietil-amina;  
 [3-(4-{2-butil-1-[4-(4-metoxi-naftalen-1-iloxi)-fenil]-1H-imidazol-4-il)-fenoxi]-propil]-dietil-amina;  
 [3-(4-{2-butil-1-[4-(dibenzofuran-2-iloxi)-fenil]-1H-imidazol-4-il)-fenoxi]-propil]-dietil-amina;  
 [3-(4-{2-butil-4-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-imidazol-1-il)-fenoxi]-propil]-dietil-amina;  
 [3-(4-{2-(4-terc-butil-ciclohexil)-1-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-1H-imidazol-4-il)-fenoxi]-propil]-dietil-amina;  
 35 [3-(4-[1-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-2-(trans-4-etil-ciclohexil)-1H-imidazol-4-il)-fenoxi]-propil]-dietil-amina;  
 éster metílico de ácido [4-{1-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-4-[4-(3-dietilaminopropoxi)-fenil]-1H-imidazol-2-il)-  
 butírico;  
 [3-(4-{1-[4-(bifenil-4-iloxi)-fenil]-2-butil-1H-imidazol-4-il)-fenoxi]-propil]-dietil-amina;  
 [3-(4-{1-[4-(4-bromo-fenoxi)-fenil]-2-butil-1H-imidazol-4-il)-fenoxi]-propil]-dietil-amina;  
 (3-[4-[2-butil-1-(4-p-toliloxi-fenil)-1H-imidazol-4-il)-fenoxi]-propil]-dietil-amina;  
 40 [3-(4-{2-butil-1-[4-(4-fluoro-fenoxi)-fenil]-1H-imidazol-4-il)-fenoxi]-propil]-dietil-amina;  
 [3-(4-{2-butil-1-[4-(4-cloro-3-etil-fenoxi)-fenil]-1H-imidazol-4-il)-fenoxi]-propil]-dietil-amina;  
 [3-(4-{5-butil-4-[4-(3,3-difenil-propoxi)-fenil]-2-isobutil-1H-imidazol-4-il)-fenoxi]-2,2-dimetil-propil]-dimetil-  
 amina;  
 [3-(4-{4-[4-(3,3-difenil-propoxi)-fenil]-2-isobutil-imidazol-1-il)-fenoxi]-propil]-dietil-amina;  
 45 [3-(4-{2-(4-butil-ciclohexil)-1-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-1H-imidazol-4-il)-fenoxi]-propil]-dietil-amina;  
 2-(4-{1-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-2-isobutil-1H-imidazol-4-il)-fenoxi)-etilamina;  
 [3-(4-{2-(trans-4-terc-butil-ciclohexil)-1-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-1H-imidazol-4-il)-fenoxi]-propil]-dietil-amina;  
 [3-(4-{2-(cis-4-terc-butil-ciclohexil)-1-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-1H-imidazol-4-il)-fenoxi]-propil]-dietil-amina;  
 [2-(4-{2-butil-1-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-1H-imidazol-4-il)-fenoxi)-etil]-metil-piridin-4-il-amina;  
 50 [2-(4-{1-[4-(4-fluoro-fenoxi)-fenil]-2-isobutil-1H-imidazol-4-il)-fenoxi)-etil]-metil-piridin-4-il-amina;  
 [2-(4-{1-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-2-isobutil-1H-imidazol-4-il)-fenoxi)-etil]-etil-piridin-4-il-amina;  
 [2-(4-{1-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-2-isobutil-1H-imidazol-4-il)-fenoxi)-etil]-piridin-4-il-amina;  
 N-[2-(4-{1-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-2-isobutil-1H-imidazol-4-il)-fenoxi)-etil]-guanidina;  
 1-[2-(4-{1-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-2-isobutil-1H-imidazol-4-il)-fenoxi)-etil]-4-piridin-4-il-piperazina;  
 55 N-[4-(4-{2-butil-4-[4-(3-dietilamino-propoxi)-fenil]-imidazol-1-il)-fenoxi]-fenil]-benzamida;  
 N-[4-(4-{2-butil-4-[4-(3-dietilamino-propoxi)-fenil]-imidazol-1-il)-fenoxi]-fenil]-isonicotinamida;  
 [2-(4-{1-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-2-isobutil-1H-imidazol-4-il)-fenoxi)-etil]-metil-piridin-4-il-amina;  
 [2-(4-{4-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-2-isobutil-imidazol-1-il)-fenoxi)-etil]-metil-piridin-4-il-amina;  
 [3-(4-{2-(piperidin-4-ilmetil)-1-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-1H-imidazol-4-il)-fenoxi]-propil]-dietil-amina;  
 60 [3-(4-{2-(N-etil-piperidin-4-ilmetil)-1-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-1H-imidazol-4-il)-fenoxi]-propil]-dietil-amina;  
 [3-(4-{2-(piperidin-4-ilmetil)-4-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-imidazol-1-il)-fenoxi]-propil]-dietil-amina;  
 [3-(4-{2-(N-etilpiperidin-4-ilmetil)-4-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-imidazol-1-il)-fenoxi]-propil]-dietil-amina;  
 [3-(4-{2-(N-acetilpiperidin-4-il)-4-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-imidazol-1-il)-fenoxi]-propil]-dietil-amina;  
 [3-(4-{2-(piperidin-4-il)-4-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-imidazol-1-il)-fenoxi]-propil]-dietil-amina;  
 65 [3-(4-{2-(N-bencilpiperidin-4-il)-4-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-imidazol-1-il)-fenoxi]-propil]-dietil-amina;  
 [3-(4-{2-(N-(2-piridilmetil)piperidin-4-il)-4-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-imidazol-1-il)-fenoxi]-propil]-dietil-amina;

- [3-(4-{2-(N-(2-imidazolilmetil)piperidin-4-il)-4-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-imidazol-1-il)-fenoxi)-propil]-dietil-amina;  
 [3-(4-{2-(N-(4-bifenil)metilpiperidin-4-il)-4-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-imidazol-1-il)-fenoxi)-propil]-dietil-amina;  
 [3-(4-{2-(N-ciclohexilpiperidin-4-il)-4-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-imidazol-1-il)-fenoxi)-propil]-dietil-amina;  
 5 [3-(4-{2-(N-(4-cianobencil)piperidin-4-il)-4-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-imidazol-1-il)-fenoxi)-propil]-dietil-amina; y  
 [3-(4-{2-(N-etilpiperidin-4-il)-4-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-imidazol-1-il)-fenoxi)-propil]-dietil-amina,
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
7. El compuesto según la reivindicación 6 que es [3-(4-{2-butil-1-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-1H-imidazol-4-il)-fenoxi)-propil]-dietil-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 10 8. El compuesto según la reivindicación 6 que es [3-(4-{2-butil-1-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-1H-imidazol-4-il)-fenoxi)-propil]-dietil-amina.
9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (Ib) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.
- 15 10. La composición farmacéutica de la reivindicación 9 en una forma de dosificación tópica.
11. La composición farmacéutica de la reivindicación 9, en la que dicha composición está en una forma de dosificación inhalada, particularmente en una formulación de aerosol o una forma de dosificación de polvo inhalado.
12. La composición farmacéutica de la reivindicación 9 que comprende además uno o más agentes terapéuticos seleccionados del grupo que consiste en agentes alquilantes, antimetabolitos, alcaloides de las plantas, antibióticos, hormonas, modificadores de la respuesta biológica, analgésicos, AINE, FARME, glucocorticoides, sulfonilureas, biguanidas, insulina, inhibidores de la colinesterasa, antipsicóticos, antidepresivos y anticonvulsivos.
- 20 13. Uso de un compuesto de fórmula (Ib) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la preparación de un medicamento para la inhibición de la interacción de RAGE con sus ligandos fisiológicos.
- 25 14. El uso de la reivindicación 13, en el que el (los) ligando(s) se selecciona(n) de productos finales glicosados avanzados (AGE), S 100/calgranulina/EN-RAGE,  $\beta$ -amiloide y anfoterina.
15. Uso de un compuesto de fórmula (Ib) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la preparación de un medicamento para tratar un estado de enfermedad seleccionado del grupo que consiste en inflamación sistémica aguda y crónica, inflamación aguda y de la piel, síntomas de diabetes, permeabilidad vascular, nefropatía, aterosclerosis, retinopatía, enfermedad de Alzheimer, disfunción eréctil, invasión y/o metástasis tumoral, asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- 30 16. Uso de un compuesto de fórmula (Ib) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la preparación de un medicamento para la prevención de y/o el tratamiento de enfermedades humanas mediadas por RAGE, tratamiento que comprende el alivio de uno o más síntomas resultantes de ese trastorno, hasta una cura total de ese trastorno particular o prevención de la aparición del trastorno.
- 35 17. El uso de la reivindicación 13, 15 ó 16, en el que el medicamento comprende además al menos un adyuvante y/o agente(s) terapéutico(s) adicional(es).
- 40 18. Uso de un compuesto de fórmula (Ib) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la preparación de un medicamento para tratar enfermedades mediadas por RAGE en combinación con uno o más agentes terapéuticos seleccionados del grupo que consiste en agentes alquilantes, antimetabolitos, alcaloides de las plantas, antibióticos, hormonas, modificadores de la respuesta biológica, analgésicos, AINE, FARME, glucocorticoides, sulfonilureas, biguanidas, insulina, inhibidores de la colinesterasa, antipsicóticos, antidepresivos y anticonvulsivos.
- 45 19. Un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una composición farmacéutica como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12, para su uso en terapia.
- 50 20. Un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una composición como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12, para su uso en el tratamiento de un estado de enfermedad seleccionado del grupo que consiste en inflamación sistémica aguda y crónica, inflamación aguda y de la piel, síntomas de diabetes, permeabilidad vascular, nefropatía, aterosclerosis, retinopatía, enfermedad de Alzheimer, disfunción eréctil, invasión y/o metástasis tumoral, asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.