

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 376 668**

51 Int. Cl.:  
**C07D 233/58** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07828189 .6**  
96 Fecha de presentación: **05.09.2007**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2090570**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **19.08.2009**

54 Título: **DERIVADO DE IMIDAZOL.**

30 Prioridad:  
**05.09.2006 JP 2006239907**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**15.03.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**15.03.2012**

73 Titular/es:  
**KYOWA HAKKO KIRIN CO., LTD.  
1-6-1, OHTEMACHI CHIYODA-KU  
TOKYO 100-8185, JP**

72 Inventor/es:  
**OSAKADA, Naoto;  
OSAKADA, Mariko;  
SAWADA, Takashi;  
KANEKO, Satoshi;  
MIZUTANI, Atsuko;  
UESAKA, Noriaki;  
NAKASATO, Yoshisuke;  
KATAYAMA, Keishi;  
SUGAWARA, Masamori y  
KITAMURA, Yushi**

74 Agente/Representante:  
**Curell Aguilá, Mireia**

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 2 376 668 T3

## DESCRIPCIÓN

Derivado de imidazol.

**Campo técnico**

5 La presente invención se refiere a un modulador del receptor de cannabinoides tipo 2 (CB2), que comprende un derivado de imidazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo, y a un nuevo derivado de imidazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que tiene un efecto para modular un receptor de CB2 y es útil como agente terapéutico y/o preventivo para un dolor o similar.

**Antecedentes de la técnica**

10 Los cannabinoides son sustancias aisladas como componentes biológicamente activos de la marihuana, y tienen un efecto antiemético, un efecto reductor de la presión intraocular, un efecto anticonvulsivo, un efecto analgésico, un efecto orexigénico, un efecto broncodilatador, un efecto antiasmático, un efecto antiinflamatorio, un efecto contra la ansiedad, un efecto sedante, un efecto sicotrópico, y similar.

Se sabe que hay dos subtipos de receptores de cannabinoides, receptores tipo 1 (CB1) [Nature, vol. 346, p. 561 (1990)] y receptores tipo 2 (CB2).

15 Los receptores CB1 se distribuyen predominantemente en el sistema nervioso central, tal como cerebro, y se ha considerado que los efectos centrales de los cannabinoides, tales como el efecto sedante y el efecto sicotrópico, están mediados por receptores CB1. Además, debido a que también se ha confirmado que los receptores CB1 están distribuidos en tejidos que participan en la transducción de señales nociceptivas tales como el asta posterior de la médula espinal y la neurona del ganglio de la raíz posterior (DRG) [Neuroscience, vol. 92, p. 1171 (1999); Molecular and cellular neurosciences, vol. 15, p. 510 (2000)], se ha considerado que los efectos analgésicos de los cannabinoides están mediados por receptores de CB1.

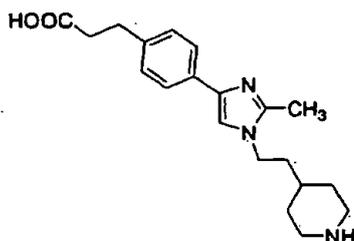
20 Por otro lado, se ha confirmado que los receptores CB2 están distribuidos en el bazo, ganglios linfáticos, y también glóbulos blancos, células B, células T, macrófagos, mastocitos, y similares. Debido a que los receptores CB2 están abundantemente distribuidos principalmente en tejidos y células del sistema inmunitario, incluyendo células hematopoyéticas, se ha considerado que el efecto antiasmático y el efecto antiinflamatorio de los cannabinoides están mediados por receptores CB2. [Nature, vol. 365, p. 61 (1993); British Journal of Pharmacology, vol. 139, p. 775 (2003)]. Además, se ha dado a conocer que los agonistas selectivos de receptores CB2 muestran un efecto analgésico periférico [Pain, vol. 93, p. 239 (2001); Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America, vol. 102, p. 3093 (2005)] y un efecto analgésico central [European Journal of Neuroscience, vol. 17, p. 2750 (2003); European Journal of Neuroscience, vol. 22, p. 371 (2005); European Journal of Neuroscience, vol. 23, p. 1530 (2006)], y se ha revelado que los efectos analgésicos de los cannabinoides también están mediados por receptores CB2. Además, como efectos mediados por receptores CB2, también se ha dado a conocer recientemente un efecto antiprurítico (documentos WO 2002/065997, WO 2003/035109, WO 2003/070277, WO 2006/046778), un efecto inhibidor en la proliferación y actividad de osteoclastos [Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America, vol. 103, p. 696 (2006)], y similares.

35 Como se ha descrito anteriormente, a medida que ha ido progresando la elucidación de la función de los receptores de cannabinoides, entre los moduladores de las funciones de los receptores de cannabinoides se ha esperado un medicamento que no tenga efectos mediados por los receptores CB1, esto es, efectos centrales tales como efecto sedante y efecto sicotrópico, como un medicamento excelente sin efectos secundarios específicos de los cannabinoides. Esto es, se ha esperado que un modulador selectivo de receptores CB2 sea útil como un agente terapéutico y/o preventivo para diversas enfermedades asociadas con receptores CB2, sin los efectos secundarios específicos de los cannabinoides. En particular, se han esperado agonistas selectivos de CB2 como, por ejemplo, agentes terapéuticos y/o preventivos para dolores (tal como dolor neuropático, neuralgia trigeminal, dolor diabético, neuralgia post-herpética, lumbalgia neuropática, dolor relacionado con VIH, fibromialgia, dolor por cáncer, dolor inflamatorio, dolor agudo, dolor crónico, dolor posquirúrgico, dolor agudo tras la extracción de un diente, artromialgia crónica, dolor por agente nocivo, dolor psicogénico, y dolor menstrual), migraña, prurito, inflamación, alergias, inmunodeficiencia, enfermedades autoinmunitarias, artritis reumatoide crónica, osteoartritis, enfermedad inflamatoria del intestino, síndrome de intestino irritable, esclerosis múltiple, asma (tales como infiltración celular inflamatoria de las vías respiratorias, hipersensibilidad de las vías respiratorias, broncoconstricción, e hipersecreción de moco), neumopatía obstructiva crónica, enfisema, fibrosis pulmonar, tos, rinitis alérgica, dermatitis, dermatitis atópica, arteriosclerosis, glaucoma, anorexia, osteoporosis, y similares.

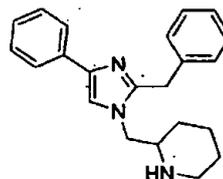
40 Como modulador de receptor CB2, por ejemplo, se conoce un gran número de compuestos tales como derivados de indol, derivados de bencimidazol, derivados de sulfonamida, derivados de tiazina, derivados de pirimidina, derivados de imina, y derivados de piridona (véanse, por ejemplo, el documento no de patente 1, los documentos de patente 1, 2, y 3, etc.). Además, también se conocen derivados de imidazol que tienen un grupo carbamoilo en la posición 4 (véase el documento 4 de patente).

Por otro lado, en cuanto a derivados de imidazol que tienen un grupo arilo o un grupo heteroaromático en la posición

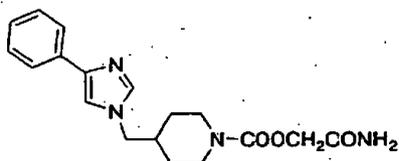
4, por ejemplo, como compuestos que tienen alquilo inferior sustituido con un grupo heterocíclico alifático en la posición 1, se conocen compuestos representados por las siguientes fórmulas (A), (B), y (C) (véanse los documentos 5, 6 y 7 de patente), y similares, y como compuestos que tienen alquilo inferior en la posición 2, por ejemplo, se conoce un compuesto representado por la siguiente fórmula (D) (véase el documento 8 de patente), y similares. Además, también se conocen compuestos que tienen alquilo inferior sustituido con un grupo heterocíclico alifático en la posición 1 (véanse, por ejemplo, los documentos 9 y 10 de patente, etc.), compuestos que tienen alquilo inferior sustituido con arilo en la posición 2 (véanse, por ejemplo, los documentos 11, 12 y 13 de patente, etc.), y similares. Además, se conoce un gran número de derivados de imidazol (véanse, por ejemplo, los documentos 3, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 y 21 de patente, etc.).



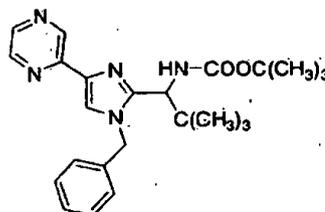
(A)



(B)



(C)



(D)

Documento 1 de patente: WO 2004/035548

Documento 2 de patente: WO 2006/051704

Documento 3 de patente: WO 2006/046778

15 Documento 4 de patente: WO 01/58869

Documento 5 de patente: Solicitud de Patente Japonesa Publicada Sin Examinar nº 2851/1995

Documento 6 de patente: WO 03/002559

Documento 7 de patente: WO 2005/090347

Documento 8 de patente: WO 2006/002236

20 Documento 9 de patente: WO 2005/054188

Documento 10 de patente: WO 2005/065681

Documento 11 de patente: WO 2005/087229

Documento 12 de patente: WO 2005/087748

Documento 13 de patente: WO 2005/086836

25 Documento 14 de patente: Solicitud de Patente Japonesa Publicada Sin Examinar nº 302643/2001

Documento 15 de patente: WO 03/053922

Documento 16 de patente: WO 00/051611

Documento 17 de patente: patente US 5039691

Documento 18 de patente: patente US 5817678

30 Documento 19 de patente: WO 03/075921

Documento 20 de patente: WO 99/28314

Documento 21 de patente: patente US 5028618

Documento 1 no de patente: "Expert Opin. Ther. Patents", 2004, vol. 14, p. 1435

**Descripción de la invención**

5 PROBLEMAS A RESOLVER POR LA INVENCIÓN

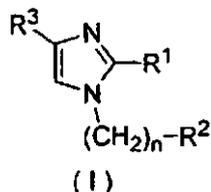
Un objeto de la presente invención es proporcionar un modulador de receptor CB2, un agonista de receptores CB2, y similares, que comprenda un derivado de imidazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo. Otro objeto de la invención es proporcionar un nuevo derivado de imidazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que tenga un efecto para modular un receptor CB2 y sea útil como, por ejemplo, un agonista de receptores CB2, un agente terapéutico y/o preventivo para un dolor, o similar.

10

MEDIO PARA RESOLVER LOS PROBLEMAS

La presente invención se refiere a lo siguiente (1) a (27).

(1) Un derivado de imidazol representado por la fórmula general (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como un modulador del receptor de cannabinoide tipo 2 (CB2):



15

[en la que R<sup>1</sup> representa alquilo inferior opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alqueno inferior opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico alifático opcionalmente sustituido, o un grupo heteroaromático opcionalmente sustituido;

R<sup>2</sup> representa cicloalquilo opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico alifático opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o un grupo heteroaromático opcionalmente sustituido;

20

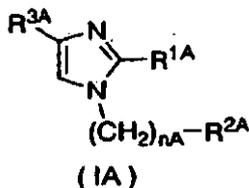
R<sup>3</sup> representa arilo opcionalmente sustituido, un grupo hidrocarbonado aromático condensado opcionalmente sustituido, un grupo heteroaromático opcionalmente sustituido, o vinilo opcionalmente sustituido; y

n representa un número entero de 0 a 3].

(2) El derivado de imidazol o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso según (1), en el que el modulador de CB2 es un agonista del receptor CB2.

25

(3) Un derivado de imidazol representado por la fórmula general (IA) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



[en la que R<sup>1A</sup> representa alquilo inferior que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, y alcoxi inferior, o alqueno inferior que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, y alcoxi inferior:

30

R<sup>2A</sup> representa cicloalquilo que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en ciano, halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, alquilo inferior, oxo, alcoxycarbonilo inferior, y aralquilo, o un grupo heterocíclico alifático que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en ciano, halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, alquilo inferior, oxo, alcoxycarbonilo inferior, y aralquilo;

35

R<sup>3A</sup> representa arilo que puede tener 1 a 5 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo sustituyente A, un grupo heteroaromático que puede tener 1 a 4 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo sustituyente A, un

grupo hidrocarbonado aromático condensado que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo sustituyente A y oxo, un grupo heterocíclico alifático que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo sustituyente A y oxo, o vinilo que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo sustituyente A;

5 nA representa un número entero de 1 a 3;

el grupo sustituyente A se refiere al grupo que consiste en (i) halógeno, (ii) nitro, (iii) ciano, (iv)  $-OR^4$  (en el que  $R^4$  representa un átomo de hidrógeno, alquilo inferior que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente B, cicloalquilo que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente D, aralquilo que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente C, arilo que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente C, un grupo heteroaromático que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente C, un grupo heterocíclico alifático que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente D, alcanilo inferior que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente B, o aroilo que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente C), (v)  $-COR^6$  [en el que  $R^6$  representa un átomo de hidrógeno, alquilo inferior que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente B, cicloalquilo que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente D, aralquilo que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente C, arilo que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente C, un grupo heteroaromático que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente C, o un grupo heterocíclico alifático que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente D], (vi)  $-NR^7R^8$  [en el que  $R^7$  y  $R^8$  pueden ser iguales o diferentes, y representan cada uno un átomo de hidrógeno, hidroxilo, alcoxi inferior que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente B, amino, alquilamino inferior que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente B, alquilo inferior que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente B, alquenilo inferior que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente B, cicloalquilo que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente D, aralquilo que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente C, arilo que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente C, un grupo heteroaromático que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente C, un grupo heterocíclico alifático que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente D, alcocarbonilo inferior que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente B, alcanilo inferior que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente B, cicloalquilcarbonilo que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente D, aralquilcarbonilo que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente C, aroilo que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente C, alquilsulfonilo inferior que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente B, cicloalquilsulfonilo que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente D, aralquilsulfonilo que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente C, arilsulfonilo que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente C, alquilsulfamoilo inferior que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente B, di-alquilsulfamoilo inferior que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente B, carbamoilo, alquilcarbamoilo inferior que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente B, o di-alquilcarbamoilo inferior que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente B, o  $R^7$  y  $R^8$  se combinan junto con el átomo de nitrógeno adyacente a ellos y representan un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente C], (vii)  $-C(=W)NR^9R^{10}$  [en el que W representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre,  $R^9$  y  $R^{10}$  pueden ser iguales o diferentes, y representan cada uno un átomo de hidrógeno, hidroxilo, alcoxi inferior que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente B, amino, alquilamino inferior que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente B, alquilo inferior que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente B, alquenilo inferior que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente B, alcanilo inferior que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente B, cicloalquilo que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente D, aralquilo que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente C, arilo que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente C, un grupo heteroaromático que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente C, o un grupo heterocíclico alifático que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente D, o  $R^9$  y  $R^{10}$  se combinan junto con el átomo de nitrógeno adyacente a ellos y representan un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente C], (viii) alquilo inferior que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente B, (ix) un grupo heterocíclico alifático que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente D, (x) aralquilo que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente C, (xi) arilo que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente C, (xii) un grupo heteroaromático que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente C, (xiii) cicloalquilo que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente D, (xiv) alquilsulfanilo inferior que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente B, (xv) alquilsulfonilo inferior que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente B, (xvi) alquilsulfonilo inferior que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente B, (xvii) alquilsulfamoilo inferior que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente B, (xviii) di-alquilsulfamoilo inferior que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente B, (xix)  $-C(=C(CN)_2)R^{13}$  (en el que  $R^{13}$  representa alquilo inferior), y (xx)  $-C(=NOR^{14})R^{15}$  (en el que  $R^{14}$  representa un átomo de hidrógeno o alquilo inferior, y  $R^{15}$  representa alquilo inferior); el sustituyente B se refiere a 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en ciano; alquilsulfonilo inferior; alquilsulfonilo inferior; alquilsulfanilo inferior; halógeno; hidroxilo; alcoxi inferior; aralquilo;  $-NR^{11}R^{12}$  (en el que  $R^{11}$  y  $R^{12}$  pueden ser iguales o diferentes, y representan cada uno un átomo de hidrógeno, alquilo inferior, aralquilo, arilo, alcanilo inferior, alcocarbonilo inferior, aroilo, alquilsulfonilo inferior, o arilsulfonilo); un grupo heteroaromático que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, y alquilo inferior; un grupo heterocíclico alifático que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, oxo, hidroxilo, alcoxi inferior, y alquilo inferior; y cicloalquilo que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, oxo, hidroxilo, alcoxi inferior, y alquilo inferior;

5 el sustituyente C se refiere a 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en ciano; alquilsulfonilo inferior; alquilsulfino inferior; alquilsulfanilo inferior; halógeno; hidroxilo; alcoxi inferior; aralquilo;  $-NR^{11}R^{12}$  (en el que  $R^{11}$  y  $R^{12}$  tienen las mismas definiciones como las descritas anteriormente, respectivamente); un grupo heteroaromático que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, y alquilo inferior; un grupo heterocíclico alifático que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, oxo, hidroxilo, alcoxi inferior, y alquilo inferior; arilo que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, y alquilo inferior; alquilo inferior que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, y alcoxi inferior; y cicloalquilo que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, oxo, hidroxilo, alcoxi inferior, y alquilo inferior; y

10 el sustituyente D se refiere a 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo; ciano; alquilsulfonilo inferior; alquilsulfino inferior; alquilsulfanilo inferior; halógeno; hidroxilo; alcoxi inferior; aralquilo;  $-NR^{11}R^{12}$  (en el que  $R^{11}$  y  $R^{12}$  tienen las mismas definiciones como las descritas anteriormente, respectivamente); un grupo heteroaromático que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, y alquilo inferior; un grupo heterocíclico alifático que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, oxo, hidroxilo, alcoxi inferior, y alquilo inferior; arilo que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, y alquilo inferior; alquilo inferior que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, y alcoxi inferior; y cicloalquilo que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, oxo, hidroxilo, alcoxi inferior, y alquilo inferior].

(4) El derivado de imidazol o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según (3), en el que  $R^{1A}$  es alquilo inferior que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, y alcoxi inferior.

25 (5) El derivado de imidazol o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según (3), en el que  $R^{1A}$  es alquilo inferior.

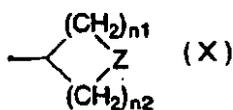
(6) El derivado de imidazol o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según (3), en el que  $R^{1A}$  es terc-butilo.

30 (7) El derivado de imidazol o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de (3) a (6), en el que  $R^{2A}$  es cicloalquilo que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en ciano, halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, alquilo inferior, oxo, alcoxycarbonilo inferior, y aralquilo.

(8) El derivado de imidazol o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de (3) a (6), en el que  $R^{2A}$  es un grupo heterocíclico alifático que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en ciano, halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, alquilo inferior, oxo, alcoxycarbonilo inferior, y aralquilo.

35 (9) El derivado de imidazol o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según (8), en el que el grupo heterocíclico alifático es un grupo heterocíclico alifático que contiene oxígeno.

(10) El derivado de imidazol o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según (8), en el que el grupo heterocíclico alifático es un grupo heterocíclico alifático representado por la siguiente fórmula (X):



40 (en la que Z representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre,  $n_1$  y  $n_2$  representan independientemente un número entero de 0 a 3).

45 (11) El derivado de imidazol o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de (3) a (6), en el que  $R^{2A}$  es ciclohexilo que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en ciano, halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, alquilo inferior, oxo, alcoxycarbonilo inferior, y aralquilo, o 4-tetrahidropiranilo que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en ciano, halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, alquilo inferior, oxo, alcoxycarbonilo inferior, y aralquilo.

(12) El derivado de imidazol o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de (3) a (11), en el que  $R^{3A}$  es arilo que tiene 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente A.

50 (13) El derivado de imidazol o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de (3) a (11), en el que  $R^{3A}$  es un grupo heteroaromático que puede tener 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente A.

- (14) El derivado de imidazol o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de (3) a (11), en el que  $R^{3A}$  es vinilo que tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente A.
- 5 (15) El derivado de imidazol o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de (3) a (14), en el que el grupo sustituyente A es un grupo que consiste en ciano,  $-\text{COR}^6$  (en el que  $R^6$  tienen la misma definición como la descrita anteriormente),  $-\text{NR}^7\text{R}^8$  (en el que  $R^7$  y  $R^8$  tienen las mismas definiciones como las descritas anteriormente, respectivamente), y  $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$  (en el que  $R^9$  y  $R^{10}$  tienen las mismas definiciones como las descritas anteriormente, respectivamente).
- 10 (16) El derivado de imidazol o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de (3) a (14), en el que el grupo sustituyente A es un grupo que consiste en  $-\text{NR}^7\text{R}^8$  (en el que  $R^7$  y  $R^8$  tienen las mismas definiciones como las descritas anteriormente, respectivamente) y  $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$  (en el que  $R^9$  y  $R^{10}$  tienen las mismas definiciones como las descritas anteriormente, respectivamente).
- (17) El derivado de imidazol o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de (3) a (16), en el que  $n$  es 1.
- 15 (18) Una composición farmacéutica que comprende el derivado de imidazol o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en uno cualquiera de (3) a (17) como ingrediente activo.
- (19) Un modulador de receptor CB2, que comprende el derivado de imidazol o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en uno cualquiera de (3) a (17) como ingrediente activo.
- (20) El modulador según (19), en el que el modulador es un agonista.
- 20 (21) Un agente terapéutico y/o preventivo para un dolor que comprende el derivado de imidazol o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en uno cualquiera de (3) a (17) como ingrediente activo.
- (22) El derivado de imidazol o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en uno cualquiera de (3) a (17), para uso como un modulador de receptor CB2.
- (23) El derivado de imidazol o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según (22), en el que el modulador de receptor CB2 es un agonista de receptor CB2.
- 25 (24) El derivado de imidazol o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en uno cualquiera de (3) a (17), para tratar y/o prevenir dolor.
- (25) Uso del derivado de imidazol o de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en uno cualquiera de (3) a (17) para la fabricación de un modulador de receptor CB2.
- (26) El uso según (25), en el que el modulador es un agonista.
- 30 (27) Uso del derivado de imidazol o de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en uno cualquiera de (3) a (17) para la fabricación de un agente terapéutico y/o preventivo para un dolor.

#### EFFECTO DE LA INVENCION

35 Según la presente invención, se proporciona un modulador de receptor CB2 (tal como un agonista de receptor CB2) y similar que comprende un derivado de imidazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo. Además, se proporciona un nuevo derivado de imidazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que tiene un efecto para modular un receptor CB2 y es útil, por ejemplo, como un agonista de receptor CB2, un agente terapéutico y/o preventivo para un dolor, o similar.

#### Mejor modo para llevar a cabo la invención

40 En lo sucesivo, el compuesto representado por la fórmula general (I) se denomina Compuesto (I). Los compuestos que tienen los otros números de fórmula se denominan de la misma manera.

Las definiciones de los grupos respectivos en las fórmulas generales (I) y (IA) son las siguientes.

45 Alquilo inferior y los restos de alquilo inferior del alcoxi inferior, el alquilamino inferior, el alcanóilo inferior, el alcóxicarbonilo inferior, el alquilsulfonilo inferior, el alquilsulfínilo inferior, el alquilsulfanilo inferior, el alquilsulfamoilo inferior, el dialquilsulfamoilo inferior, el alquilcarbamoilo inferior, y el dialquilcarbamoilo inferior, se refieren a alquilo lineal o ramificado que tiene 1 a 10 átomos de carbono. Sus ejemplos más específicos incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, y similares. Los dos restos de alquilo inferior de dialquilsulfamoilo inferior y del dialquilcarbamoilo inferior pueden ser iguales o diferentes entre sí.

50 Alquenilo inferior se refiere a alquenilo lineal o ramificado que tiene 2 a 10 átomos de carbono. Sus ejemplos más específicos incluyen vinilo, alilo, 1-propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo, nonenilo, decenilo, y

similares.

Los ejemplos del cicloalquilo y los restos cicloalquílicos del cicloalquilcarbonilo y cicloalquilsulfonilo incluyen cicloalquilo que tiene 3 a 8 átomos de carbono. Sus ejemplos más específicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, y similares.

- 5 Los ejemplos del aralquilo y de los restos aralquílicos del aralquilcarbonilo, aralquilsulfonilo, y aralquiloxi incluyen aralquilo que tiene 7 a 16 átomos de carbono. Sus ejemplos más específicos incluyen bencilo, fenetilo, fenilpropilo, fenilbutilo, fenilpentilo, fenilhexilo, fenilheptilo, feniloctilo, fenilnonilo, fenildecilo, naftilmetilo, naftiletilo, naftilpropilo, naftilbutilo, naftilpentilo, naftilhexilo, antrilmetilo, antriletilo, y similares.

- 10 Los ejemplos del arilo y los restos arílicos del aroilo y del arilsulfonilo incluyen arilo que tiene 6 a 14 átomos de carbono. Sus ejemplos más específicos incluyen fenilo, naftilo, azuleno, antrilo, y similares.

Los ejemplos del grupo hidrocarbonado aromático condensado incluyen un grupo hidrocarbonado formado por condensación del arilo mencionado anteriormente, que tiene 8 a 12 átomos de carbono, con cicloalquilo y similar. Sus ejemplos más específicos incluyen indenilo, indanilo, dihidronaftalenilo, tetrahidronaftalenilo, dihidroazulenilo, tetrahidroazulenilo, benzociclobutenilo, benzocicloheptenilo, benzociclooctanilo, y similares.

- 15 Los ejemplos del grupo heterocíclico alifático incluyen un grupo heterocíclico alifático monocíclico de 5 ó 6 miembros, que contiene al menos un átomo seleccionado de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, y un átomo de azufre, un grupo heterocíclico alifático condensado bicíclico o tricíclico en el que los anillos de 3 a 8 miembros están condensados y contiene al menos un átomo seleccionado de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, y un átomo de azufre, y similares. Sus ejemplos más específicos incluyen aziridinilo, azetidino, pirrolidinilo, piperidino, piperidinilo, azepanilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, pirazolinilo, oxiranilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidro-2H-piranilo, 5,6-dihidro-2H-piranilo, oxazolidinilo, morfolino, morfolinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidro-2H-tiopiranilo, 1-oxo-tetrahidrotiofenilo, 1,1-dioxo-tetrahidrotiofenilo, 1-oxo-tetrahidro-2H-tiopiranilo, 1,1-dioxo-tetrahidro-2H-tiopiranilo, tioxazolidinilo, tiomorfolinilo, 2H-oxazolilo, 2H-tioxazolilo, dihidroindolilo, dihidroisindolilo, dihidrobenzofuranilo, bencimidazolidinilo, dihidrobenzoxazolilo, dihidrobenzotioxazolilo, benzodioxolinilo, tetrahidroquinolilo, tetrahidroisoquinolilo, dihidro-2H-cromanilo, dihidro-1H-cromanilo, dihidro-2H-tiocromanilo, dihidro-1H-tiocromanilo, tetrahidroquinoxalinilo, tetrahidroquinoxalinilo, dihidrobenzodioxanilo, oxetanilo, [1,4]dioxepanilo, 7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidinilo, 1,2-dihidropiridilo, y similares.

- 30 Los ejemplos del grupo heterocíclico alifático que contiene oxígeno incluyen un grupo heterocíclico alifático que contiene un átomo de oxígeno entre los grupos heterocíclicos alifáticos mencionados anteriormente. Sus ejemplos más específicos incluyen oxiranilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidro-2H-piranilo, 5,6-dihidro-2H-piranilo, oxazolidinilo, morfolino, morfolinilo, 2H-oxazolilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzoxazolilo, benzodioxolinilo, dihidro-2H-cromanilo, dihidro-1H-cromanilo, dihidrobenzodioxanilo, oxetanilo, [1,4]dioxepanilo, y similares.

- 35 Los ejemplos del grupo heteroaromático incluyen un grupo heteroaromático monocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un átomo seleccionado de un átomo de nitrógeno, de un átomo de oxígeno, y de un átomo de azufre, un grupo heteroaromático condensado bicíclico o tricíclico en el que los anillos de 3 a 8 miembros están condensados y contienen al menos un átomo seleccionado de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, y un átomo de azufre, y similares. Sus ejemplos más específicos incluyen furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, isoindolilo, indolilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, oxazolopirimidinilo, tiazolopirimidinilo, pirrolopiridinilo, pirrolopirimidinilo, imidazopiridinilo, purinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, piridopirimidinilo, dihidropiridopirimidinilo, 7,8-dihidropirido-5H-pirimidinilo, piridopirazinilo, dihidropiridopirazinilo, y similares.

- 45 Los ejemplos del grupo heterocíclico que contiene nitrógeno, formado junto con el átomo de nitrógeno adyacente al mismo, incluye un grupo heterocíclico monocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un átomo de nitrógeno (el grupo heterocíclico monocíclico puede contener además un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, o un átomo de azufre), un grupo heterocíclico condensado bicíclico o tricíclico en el que los anillos de 3 a 8 miembros están condensados y contienen al menos un átomo de nitrógeno (el grupo heterocíclico condensado puede contener además otro átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, o un átomo de azufre), y similares. Sus ejemplos más específicos incluyen aziridinilo, azetidino, pirrolidinilo, piperidino, azepanilo, pirrolilo, imidazolidinilo, imidazolilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piperazinilo, homopiperazinilo, oxazolidinilo, 2H-oxazolilo, tioxazolidinilo, 2H-tioxazolilo, morfolino, tiomorfolinilo, dihidroindolilo, dihidroisindolilo, indolilo, isoindolilo, tetrahidroquinolilo, tetrahidroisoquinolilo, dihidrobenzoxazolilo, dihidrobenzotioxazolilo, bencimidazolidinilo, bencimidazolilo, dihidroindazolilo, indazolilo, benzotriazolilo, pirrolopiridinilo, pirrolopirimidinilo, imidazopiridinilo, purinilo, y similares.

El halógeno se refiere a cada átomo de flúor, cloro bromo, y yodo.

Los ejemplos de los sustituyentes para el alquilo inferior opcionalmente sustituido y el alqueno inferior opcionalmente sustituido, que pueden ser iguales o diferentes y en número de 1 a un número sustituible,

preferiblemente un número de 1 a 3, incluyen (1) halógeno, (2) nitro, (3) ciano, (4) -OR<sup>a</sup> (en el que R<sup>a</sup> representa un átomo de hidrógeno, alquilo de C<sub>1-10</sub> que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente P, cicloalquilo de C<sub>3-8</sub> que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente R, aralquilo de C<sub>7-16</sub> que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente Q, arilo de C<sub>6-14</sub> que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente Q, un grupo heteroaromático que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente Q, un grupo heterocíclico alifático que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente R, alcanilo de C<sub>2-11</sub> que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente P, o arilo de C<sub>7-15</sub> que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente Q), (5) -COR<sup>b</sup> [en el que R<sup>b</sup> representa un átomo de hidrógeno, alquilo de C<sub>1-10</sub> que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente P, cicloalquilo de C<sub>3-8</sub> que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente R, aralquilo de C<sub>7-16</sub> que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente Q, arilo de C<sub>6-14</sub> que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente Q, un grupo heteroaromático que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente Q, un grupo heterocíclico alifático que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente R, hidroxilo, alcoxi de C<sub>1-10</sub> que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente P, cicloalquilo de C<sub>3-8</sub> que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente R, aralquilo de C<sub>7-16</sub> que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente Q, arilo de C<sub>6-14</sub> que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente Q, un grupo heteroaromático que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente Q, un grupo heterocíclico alifático que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente R, alcanoilo de C<sub>2-11</sub> que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente P, cicloalquil C<sub>4-9</sub>-carbonilo que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente R, aralquil C<sub>8-17</sub>-carbonilo que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente Q, arilo de C<sub>7-15</sub> que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente Q, alcoxi C<sub>1-10</sub>-carbonilo que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente P, alquil C<sub>1-10</sub>-sulfonilo que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente P, cicloalquil C<sub>3-8</sub>-sulfonilo que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente Q, aril C<sub>6-14</sub>-sulfonilo que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente Q, alquil C<sub>1-10</sub>-sulfamoilo que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente P, di-alquil C<sub>1-10</sub>-sulfamoilo que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente P, carbamoilo, alquil C<sub>1-10</sub>-carbamoilo que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente P, di-alquil C<sub>1-10</sub>-carbamoilo que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente P, o R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> se combinan juntos con el átomo de nitrógeno adyacente a ellos y representan un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno que puede estar sustituido con los siguientes sustituyentes R], (7) -C(=V)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup> [en el que V representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, R<sup>e</sup> y R<sup>f</sup> pueden ser iguales o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno, hidroxilo, alcoxi de C<sub>1-10</sub> que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente P, amino, alquil C<sub>1-10</sub>-amino que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente P, di-alquil C<sub>1-10</sub>-amino que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente P, alquilo de C<sub>1-10</sub> que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente P, alquenilo de C<sub>2-10</sub> que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente P, cicloalquilo de C<sub>3-8</sub> que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente R, aralquilo de C<sub>7-16</sub> que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente Q, arilo de C<sub>6-14</sub> que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente Q, un grupo heteroaromático que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente Q, un grupo heterocíclico alifático que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente R, o R<sup>e</sup> y R<sup>f</sup> se combinan juntos con el átomo de nitrógeno adyacente a ellos y representan un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno que puede estar sustituido con los siguientes sustituyentes R], (8) un grupo heterocíclico alifático que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente R, (9) un grupo heteroaromático que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente Q, (10) -S(=O)<sub>mg</sub>R<sup>g</sup> (en el que mg representa un número entero de 0 a 2, R<sup>g</sup> representa un átomo de hidrógeno, alquilo de C<sub>1-10</sub> que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente P, o arilo de C<sub>6-14</sub> que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente Q), (11) alquilsulfamoilo inferior de C<sub>1-10</sub> que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente P, (12) di-alquilsulfamoilo de C<sub>1-10</sub> que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente P, y similares.

Aquí, el sustituyente P se refiere a 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno; hidroxilo; alcoxi de C<sub>1-10</sub> que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, y alcoxi de C<sub>1-10</sub>; aralquilo de C<sub>7-16</sub>; -NR<sup>h</sup>R<sup>i</sup> (en el que R<sup>h</sup> y R<sup>i</sup> pueden ser iguales o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno, alquilo de C<sub>1-10</sub>, aralquilo de C<sub>7-16</sub>, arilo de C<sub>6-14</sub>, alcanilo de C<sub>2-11</sub>, arilo de C<sub>7-15</sub>, alquil C<sub>1-10</sub>-sulfonilo, o aril C<sub>6-14</sub>-sulfonilo); un grupo heteroaromático que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alcoxi de C<sub>1-10</sub>, y alquilo de C<sub>1-10</sub>; un grupo heterocíclico alifático que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, oxo, hidroxilo, alcoxi de C<sub>1-10</sub>, y alquilo de C<sub>1-10</sub>; cicloalquilo de C<sub>3-8</sub>; sulfanilo; y alquil C<sub>1-10</sub>-sulfanilo. El sustituyente Q se refiere a 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno; hidroxilo; alcoxi de C<sub>1-10</sub>; aralquilo de C<sub>7-16</sub>; -NR<sup>h</sup>R<sup>i</sup> (en el que R<sup>h</sup> y R<sup>i</sup> tienen las mismas definiciones como las descritas anteriormente, respectivamente); un grupo heteroaromático que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alcoxi de C<sub>1-10</sub>, y alquilo de C<sub>1-10</sub>; un grupo heterocíclico alifático que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, oxo, hidroxilo, alcoxi de C<sub>1-10</sub>, y alquilo de C<sub>1-10</sub>; cicloalquilo de C<sub>3-8</sub>; arilo de C<sub>6-14</sub> que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alcoxi de C<sub>1-10</sub>, y alquilo de C<sub>1-10</sub>; alquilo de C<sub>1-10</sub> que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que

consiste en halógeno, hidroxilo, y alcoxi de C<sub>1-10</sub>; sulfanilo; y alquil C<sub>1-10</sub>-sulfanilo.

El sustituyente R se refiere a 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo; halógeno; hidroxilo; alcoxi de C<sub>1-10</sub>; aralquilo de C<sub>7-16</sub>; -NR<sup>h</sup>R<sup>i</sup> (en el que R<sup>h</sup> y R<sup>i</sup> tienen las mismas definiciones como las descritas anteriormente, respectivamente); un grupo heteroaromático que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alcoxi de C<sub>1-10</sub>, y alquilo de C<sub>1-10</sub>; un grupo heterocíclico alifático que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, oxo, hidroxilo, alcoxi de C<sub>1-10</sub>, y alquilo de C<sub>1-10</sub>; cicloalquilo de C<sub>3-8</sub>; arilo de C<sub>6-14</sub> que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alcoxi de C<sub>1-10</sub>, y alquilo de C<sub>1-10</sub>; alquilo de C<sub>1-10</sub> que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, y alcoxi de C<sub>1-10</sub>; sulfanilo; y alquil C<sub>1-10</sub>-sulfanilo.

Los ejemplos de los sustituyentes para el vinilo opcionalmente sustituido, el arilo opcionalmente sustituido, el aralquilo opcionalmente sustituido, y el grupo heteroaromático opcionalmente sustituido, que pueden ser iguales o diferentes y en número de 1 a un número sustituible, preferiblemente un número de 1 a 3, incluyen (1) halógeno, (2) nitro, (3) ciano, (4) -OR<sup>a</sup> (en el que R<sup>a</sup> tiene la misma definición como la descrita anteriormente), (5) -COR<sup>b</sup> (en el que R<sup>b</sup> tiene la misma definición como la descrita anteriormente), (6) -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup> (en el que R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> tienen las mismas definiciones como las descritas anteriormente, respectivamente), (7) -C(=V)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup> (en el que V, R<sup>e</sup>, y R<sup>f</sup> tienen las mismas definiciones como las descritas anteriormente, respectivamente), (8) alquilo de C<sub>1-10</sub> que puede estar sustituido con el sustituyente P mencionado anteriormente, (9) un grupo heterocíclico alifático que puede estar sustituido con el sustituyente R mencionado anteriormente, (10) aralquilo de C<sub>7-16</sub> que puede estar sustituido con el sustituyente Q mencionado anteriormente, (11) arilo de C<sub>6-14</sub> que puede estar sustituido con el sustituyente Q mencionado anteriormente, (12) un grupo heteroaromático que puede estar sustituido con el sustituyente Q mencionado anteriormente, (13) -S(=O)<sub>mg</sub>R<sup>g</sup> (en el que mg y R<sup>g</sup> tienen las mismas definiciones como se han descrito antes, respectivamente), (14) alqueno de C<sub>2-10</sub> que puede estar sustituido con el sustituyente P mencionado anteriormente, (15) alquil C<sub>1-10</sub>-sulfamoilo que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente P, (16) di-alquil C<sub>1-10</sub>-sulfamoilo que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente P, (17) -C(=C(CN)<sub>2</sub>)R<sup>x</sup> (en el que R<sup>x</sup> representa alquilo de C<sub>1-10</sub> que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente P), (18) -C(=NOR<sup>y</sup>)R<sup>z</sup> (en el que R<sup>y</sup> representa un átomo de hidrógeno o alquilo de C<sub>1-10</sub>, y R<sup>z</sup> representa alquilo de C<sub>1-10</sub>), y similares.

Los ejemplos de sustituyentes para el cicloalquilo opcionalmente sustituido, el grupo hidrocarburo aromático condensado opcionalmente sustituido, y el grupo heterocíclico alifático opcionalmente sustituido, que pueden ser iguales o diferentes y en número de 1 a un número sustituible, preferiblemente un número de 1 a 3, incluyen (1) halógeno, (2) nitro, (3) ciano, (4) oxo, (5) -OR<sup>a</sup> (en el que R<sup>a</sup> tiene la misma definición como la descrita anteriormente), (6) -COR<sup>b</sup> (en el que R<sup>b</sup> tiene la misma definición como la descrita anteriormente), (7) -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup> (en el que R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> tienen las mismas definiciones como se han descrito antes, respectivamente), (8) -C(=V)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup> (en el que V, R<sup>e</sup>, y R<sup>f</sup> tienen las mismas definiciones como se han descrito antes, respectivamente), (9) alquilo de C<sub>1-10</sub> que puede estar sustituido con el sustituyente P mencionado anteriormente, (10) un grupo heterocíclico alifático que puede estar sustituido con el sustituyente R mencionado anteriormente, (11) aralquilo de C<sub>7-16</sub> que puede estar sustituido con el sustituyente Q mencionado anteriormente, (12) arilo de C<sub>6-14</sub> que puede estar sustituido con el sustituyente Q mencionado anteriormente, (13) un grupo heteroaromático que puede estar sustituido con el sustituyente Q mencionado anteriormente, (14) -S(=O)<sub>mg</sub>R<sup>g</sup> (en el que mg y R<sup>g</sup> tienen las mismas definiciones como se han descrito anteriormente), (15) alquil C<sub>1-10</sub>-sulfamoilo que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente P, (16) di-alquil C<sub>1-10</sub>-sulfamoilo que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente P, y similares.

Los ejemplos del alquilo de C<sub>1-10</sub> y de los restos de alquilo de C<sub>1-10</sub> del alcanilo de C<sub>2-11</sub>, del alcoxi de C<sub>1-10</sub>, del alcoxi C<sub>1-10</sub>-carbonilo, del alquil C<sub>1-10</sub>-amino, del di-alquil C<sub>1-10</sub>-amino, del alquil C<sub>1-10</sub>-sulfonilo, del alquil C<sub>1-10</sub>-sulfamoilo, del di-alquil C<sub>1-10</sub>-sulfamoilo, del alquil C<sub>1-10</sub>-carbamoilo, del di-alquil C<sub>1-10</sub>-carbamoilo, y del alquil C<sub>1-10</sub>-sulfanilo ilustrados en las definiciones de los sustituyentes descritos anteriormente incluyen los grupos ilustrados para el alquilo inferior descrito anteriormente, y los dos restos de alquilo de C<sub>1-10</sub> del di-alquil C<sub>1-10</sub>-amino, del di-alquil C<sub>1-10</sub>-sulfamoilo, y del di-alquil C<sub>1-10</sub>-carbamoilo pueden ser iguales o diferentes entre sí. Los ejemplos del cicloalquilo de C<sub>3-8</sub> y de los restos del cicloalquilo de C<sub>3-8</sub> del cicloalquil C<sub>3-8</sub>-oxi, del cicloalquil C<sub>4-9</sub>-carbonilo, y del cicloalquil C<sub>3-8</sub>-sulfonilo incluyen los grupos ilustrados para el cicloalquilo descrito anteriormente. Los ejemplos del arilo de C<sub>6-14</sub> y de los restos del arilo de C<sub>6-14</sub> del arilo de C<sub>7-15</sub>, del aril C<sub>6-14</sub>-oxi, y del aril C<sub>6-14</sub>-sulfonilo incluyen los grupos ilustrados para el arilo descrito anteriormente. Los ejemplos del alqueno de C<sub>2-10</sub>, del grupo heteroaromático, del grupo heterocíclico alifático, del grupo heterocíclico que contiene nitrógeno formado junto con el átomo de nitrógeno adyacente, y del halógeno incluyen los grupos ilustrados para el alqueno inferior descrito anteriormente, el grupo heteroaromático descrito anteriormente, el grupo heterocíclico alifático descrito anteriormente, el grupo heterocíclico que contiene nitrógeno formado junto con el átomo de nitrógeno adyacente descrito anteriormente, y el halógeno descrito anteriormente, respectivamente. Los ejemplos del aralquilo de C<sub>7-16</sub> y de los restos de aralquilo del aralquil C<sub>7-16</sub>-oxi, del aralquil C<sub>8-17</sub>-carbonilo, y del aralquil C<sub>7-16</sub>-sulfonilo incluyen los grupos ilustrados para el aralquilo descrito anteriormente.

Los grupos respectivos de (I) son los siguientes.

Como R<sup>1</sup>, por ejemplo, se prefiere alquilo que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, y alcoxi de C<sub>1-10</sub>, y son más preferidos alquilo de C<sub>1-10</sub> y similares. Más específicamente, por

ejemplo, se prefieren metilo, etilo, propilo, 2-propilo, butilo, 2-butil, terc-butilo, pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 1,1-dimetilpropilo, hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 3-metil-3-pentilo, 2-metil-2-pentilo, 3-metil-3-hexilo, 2-metil-2-hexilo, 3-etil-3-hexilo, y similares, y son más preferidos los grupos alquilo de C<sub>1-10</sub> que tiene una carbono cuaternario, tales como terc-butilo, 1,1-dimetilpropilo, 3-metil-3-pentilo, 2-metil-2-pentilo, 3-metil-3-hexilo, 2-metil-2-hexilo, y 3-etil-3-hexil, y son más preferidos terc-butilo, 1,1-dimetilpropilo, y similares, y aún más preferidos son terc-butilo y similares.

Como R<sup>2</sup>, por ejemplo, se prefieren cicloalquilo, un grupo heterocíclico alifático, y similares. Como el cicloalquilo, por ejemplo, se prefieren ciclohexilo, cicloheptilo, y similares, y son más preferidos ciclohexilo y similares. Como el grupo heterocíclico alifático, por ejemplo, se prefieren tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidro-2H-piraniilo, tetrahidro-2H-tiopiraniilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 5,6-dihidro-2H-piraniilo, [1,4]dioxepaniilo, y similares, y son más preferidos tetrahidro-2H-piraniilo y similares. Tales cicloalquilo y grupo heterocíclico alifático pueden tener 1 a 3 sustituyentes, y, como los sustituyentes, por ejemplo, se prefieren ciano, halógeno, hidroxilo, alcoxi de C<sub>1-10</sub>, alquilo de C<sub>1-10</sub>, oxo, y similares, y específicamente, , por ejemplo, se prefieren ciano, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de yodo, hidroxilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, metilo, etilo, propilo, isopropilo, oxo, y similares, y son más preferidos ciano, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de yodo, hidroxilo, metoxi, metilo, oxo, y similares.

Como R<sup>3</sup>, por ejemplo, se prefieren arilo opcionalmente sustituido, un grupo heteroaromático opcionalmente sustituido, y similares.

Como el sustituyente, por ejemplo, se prefieren ciano, -COR<sup>6</sup> (en el que R<sup>6</sup> tiene la misma definición como la descrita anteriormente), -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> (en el que R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> tienen las mismas definiciones como se han descrito antes, respectivamente), -C(=O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> (en el que R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> tienen las mismas definiciones como se han descrito antes, respectivamente), y similares, y son más preferidos -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> (en el que R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> tienen las mismas definiciones como se han descrito antes, respectivamente), -C(=O)MR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> (en el que R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> tienen las mismas definiciones como se han descrito antes, respectivamente), y similares, y aún son más preferidos -C(=O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> (en el que R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> tienen las mismas definiciones como se han descrito antes, respectivamente), y similares. Específicamente, por ejemplo, se prefieren fenilo opcionalmente sustituido, piridilo opcionalmente sustituido, tienilo opcionalmente sustituido, oxazolilo opcionalmente sustituido, tiazolilo opcionalmente sustituido, pirazinilo opcionalmente sustituido, pirimidinilo opcionalmente sustituido, y similares, y, como los sustituyentes para estos grupos, por ejemplo, se prefieren ciano, alcanilo de C<sub>2-11</sub>, carbonilo heterocíclico alifático, alquil C<sub>1-10</sub>-amino, alcanilo C<sub>2-11</sub>-amino, alquil C<sub>1-10</sub>-carbamoilo, dialquil C<sub>1-10</sub>-carbamoilo, y similares, y estos sustituyentes pueden estar sustituidos además con un sustituyentes tal como halógeno, hidroxilo, alcoxi de C<sub>1-10</sub>, ciano, o un grupo heteroaromático.

Preferiblemente, n es, por ejemplo, 1 ó 2, y más preferiblemente 1.

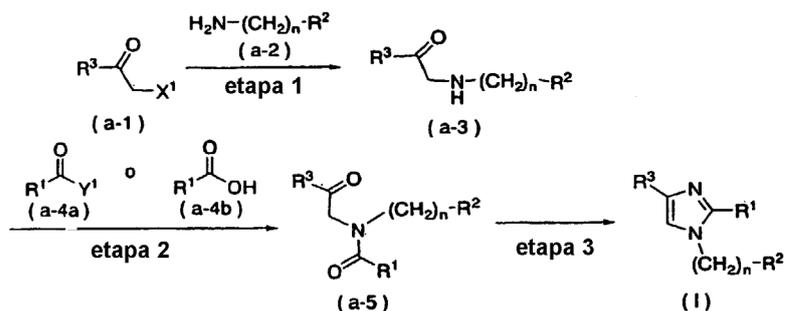
Los ejemplos de la sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto (I) incluyen sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, sales metálicas, sales de amonio, sales de adición de amina orgánica, sales de adición de aminoácido, y similares. Los ejemplos de las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables del Compuesto (I) incluyen sales de ácido inorgánico tales como hidroclouros, hidrobromuros, nitratos, sulfatos, y fosfatos, sales de ácido orgánico tales como acetatos, oxalatos, maleatos, fumaratos, citratos, benzoatos, metanosulfonatos, y similares. Los ejemplos de las sales de metal farmacéuticamente aceptables incluyen sales de metal alcalino tales como sales de sodio y sales de potasio, sales de metal alcalino-térreo tales como sales de magnesio y sales de calcio, sales de aluminio, sales de cinc, y similares. Los ejemplos de las sales de amonio farmacéuticamente aceptables incluyen sales de amonio, tetrametilamonio, y similares. Los ejemplos de las sales de adición de amina orgánica farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de morfolina, piperidina, y similares. Los ejemplos de las sales de adición de aminoácido farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de lisina, glicina, fenilalanina, ácido aspártico, ácido glutámico, y similares.

En lo sucesivo, se describirán métodos de producción del Compuesto (I).

En los métodos de producción descritos a continuación, cuando un grupo definido cambia bajo las condiciones de los métodos de producción o no es adecuado para llevar a cabo los métodos de producción, es posible producir un compuesto deseado usando un método, que se usa habitualmente en química orgánica sintética, para introducir y eliminar un grupo protector [por ejemplo, el método descrito en Protective Groups in Organic Synthesis, tercera edición, T. W. Greene, John Wiley & Sons Inc. (1999), etc.] o similar. Si es necesario, se puede cambiar el orden de las etapas de reacción, tales como la introducción de un sustituyente.

Método 1 de producción

El Compuesto (I) se puede producir según las siguientes etapas.



[En las fórmulas,  $X^1$  representa un átomo de cloro, un átomo de bromo, o un átomo de yodo,  $Y^1$  representa un átomo de cloro, un átomo de bromo u  $OCOR^1$  (en el que  $R^1$  tiene la misma definición como la descrita anteriormente), y  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $n$  tienen las mismas definiciones como las descritas anteriormente, respectivamente).

#### 5 Etapa 1

El Compuesto (a-3) se puede obtener haciendo reaccionar el Compuesto (a-1) con preferiblemente 1 a 20 equivalentes de Compuesto (a-2) sin disolvente o en un disolvente, y, si es necesario, en presencia de preferiblemente 1 a 10 equivalentes de yoduro de sodio o yoduro de potasio, y/o, si es necesario, en presencia de preferiblemente 1 a 10 equivalentes de una base a una temperatura entre  $-10^{\circ}\text{C}$  y  $150^{\circ}\text{C}$  durante 5 minutos a 72 horas.

El Compuesto (a-1) se puede obtener como un producto comercialmente disponible, o también se puede obtener llevando a cabo una reacción de acoplamiento de Still [por ejemplo, Bull. Chem. Soc. Jpn., vol. 60, p. 767 (1978), etc.] de un derivado arílico, derivado heteroaromático o derivado vinílico correspondiente, con tributil(1-etoxivinil)estaño, o llevando a cabo la reacción de Friedel-Crafts [por ejemplo, Shin-Jikken Kagaku Koza, 4ª Ed., vol. 14, p. 799, Maruzen (1977), etc.] del mismo con un haluro de acilo o anhídrido de ácido correspondiente, y, si es necesario, se halogena un grupo acetilo del producto resultante [por ejemplo, Shin-Jikken Kagaku Koza, 4ª Ed., vol. 14, p. 345, Maruzen (1977), etc.]. El Compuesto (a-2) se puede obtener como un producto comercialmente disponible, o se puede obtener mediante un método conocido [por ejemplo, Shin-Jikken Kagaku Koza, 4ª Ed., vol. 14, p. 1332, Maruzen (1978), etc.] o un método modificado del mismo.

Los ejemplos de la base incluyen carbonato potásico, carbonato de sodio, hidróxido de litio, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, hidruro de sodio, metóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, trietilamina, diisopropilamina, N-metil morfolina, N-metilpiperidina, piridina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno (DBU), y similares. Los ejemplos del disolvente incluyen metanol, etanol, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, tolueno, xileno, acetato de etilo, acetonitrilo, éter dietílico, tetrahidrofurano (THF), 1,2-dimetoxietano (DME), 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMA), N-metilpirrolidona (NMP), dimetilsulfóxido (DMSO), piridina, agua y similares. Se usan solos o como una mezcla de los mismos.

#### Etapa 2

El Compuesto (a-5) se puede obtener haciendo reaccionar el Compuesto (a-3) con preferiblemente 1 a 20 equivalentes de Compuesto (a-4a) en un disolvente, y, si es necesario, en presencia de preferiblemente 1 a 20 equivalentes de una base a una temperatura entre  $-20^{\circ}\text{C}$  y el punto de ebullición del disolvente usado, durante 5 minutos a 72 horas.

El Compuesto (a-4a) se puede obtener como un producto comercialmente disponible, o mediante un método conocido [por ejemplo, Shin-Jikken Kagaku Koza, 4ª Ed., vol. 14, p. 1106 y 1120, Maruzen (1977), etc.] o un método modificado del mismo. Los ejemplos de la base incluyen carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de litio, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, hidruro de sodio, metóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, trietilamina, diisopropilamina, N-metil morfolina, N-metilpiperidina, piridina, DBU, y similares. Los ejemplos del disolvente incluyen metanol, etanol, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, tolueno, xileno, acetato de etilo, acetonitrilo, éter dietílico, THF, DME, 1,4-dioxano, DMF, DMA, NMP, DMSO, piridina, agua y similares. Se usan solos o como una mezcla de los mismos.

Adicionalmente, el Compuesto (a-5) también se puede obtener haciendo reaccionar el Compuesto (a-3) con preferiblemente 1 a 20 equivalentes de Compuesto (a-4b) en un disolvente en presencia de preferiblemente 1 a 20 equivalentes de un agente de condensación adecuado, y, si es necesario, en presencia de preferiblemente 1 a 20 equivalentes de un aditivo a una temperatura entre  $-10^{\circ}\text{C}$  y el punto de ebullición del disolvente usado, durante 5 minutos a 72 horas.

Los ejemplos del agente de condensación incluyen 1,3-diciclohexanocarbodiimida (DCC), 1,3-diisopropilcarbodiimida, 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC), hidrocloreuro de EDC, y similares. Los

ejemplos del aditivo incluyen 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (HOBt·H<sub>2</sub>O), 4-dimetilaminopiridina (DMAP), y similares. Los ejemplos del disolvente incluyen metanol, etanol, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, tolueno, acetato de etilo, acetonitrilo, éter dietílico, THF, DME, 1,4-dioxano, DMF, DMA, NMP, piridina, agua y similares. Se usan solos o como una mezcla de los mismos.

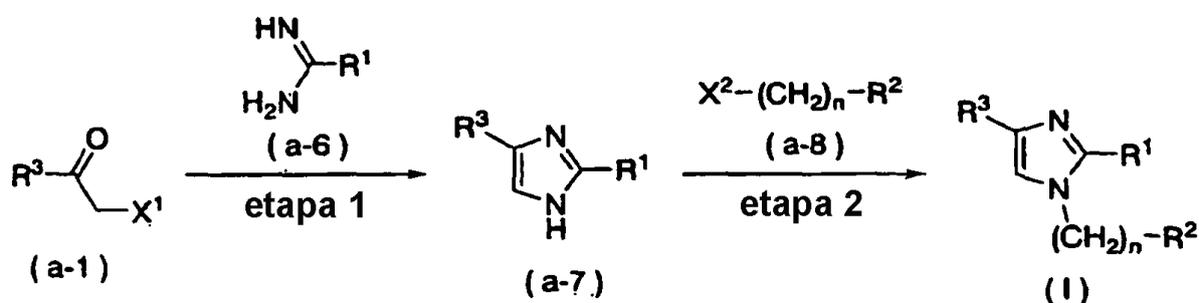
5 Etapa 3

El Compuesto (I) se puede obtener haciendo reaccionar el Compuesto (a-5) con preferiblemente 1 equivalente hasta una gran cantidad en exceso de acetato de amonio o trifluoroacetato de amonio, sin disolvente o en un disolvente, a una temperatura entre la temperatura ambiente y 200°C, durante 5 minutos a 72 horas. Preferiblemente, el Compuesto (I) se obtiene tratando el Compuesto (a-5) en trifluoroacetato de amonio.

10 Los ejemplos del disolvente incluyen ácido acético, ácido propiónico, acetonitrilo, 1,4-dioxano, THF, éter dietílico, éter diisopropílico, benceno, tolueno, xileno, DMF, NMP, DMSO, y similares. Se usan solos o como una mezcla de los mismos.

Método 2 de producción

El Compuesto (I) también se puede producir según las siguientes etapas.



15 (En las fórmulas, X<sup>2</sup> representa un grupo saliente tal como un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, trifluorometanosulfonilo, metanosulfonilo, bencenosulfonilo, p-toluenosulfonilo, y X<sup>1</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, y n tienen las mismas definiciones como las descritas anteriormente, respectivamente).

Etapa 1

20 El Compuesto (a-7) se puede obtener haciendo reaccionar el Compuesto (a-1) con preferiblemente 1 a 20 equivalentes de Compuesto (a-6) sin disolvente o en un disolvente, y, si es necesario, en presencia de preferiblemente 1 a 10 equivalentes de yoduro de sodio o yoduro de potasio, y/o, si es necesario, en presencia de preferiblemente 1 a 10 equivalentes de una base a una temperatura entre -10°C y 150°C durante 5 minutos hasta 72 horas.

25 El Compuesto (a-6) se puede obtener como un producto comercialmente disponible, o mediante un método conocido [por ejemplo, Jikken Kagaku Koza, 5ª Ed., vol. 14, p. 400, Maruzen (2005), etc.] o un método modificado del mismo.

30 Los ejemplos de la base incluyen carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de litio, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, hidruro de sodio, trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, N-metilpiperidina, piridina, DBU, y similares. Los ejemplos del disolvente incluyen metanol, etanol, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, tolueno, xileno, acetato de etilo, acetonitrilo, éter dietílico, THF, DME, 1,4-dioxano, DMF, DMA, NMP, DMSO, piridina, agua y similares. Se usan solos o como una mezcla de los mismos.

Etapa 2

35 El Compuesto (I) se puede obtener haciendo reaccionar el Compuesto (a-7) con preferiblemente 1 a 20 equivalentes de Compuesto (a-8) sin disolvente o en un disolvente, y, si es necesario, en presencia de preferiblemente 1 a 10 equivalentes de yoduro de sodio o yoduro de potasio, y/o, si es necesario, en presencia de preferiblemente 1 a 10 equivalentes de una base a una temperatura entre -10°C y 150°C durante 5 minutos hasta 72 horas.

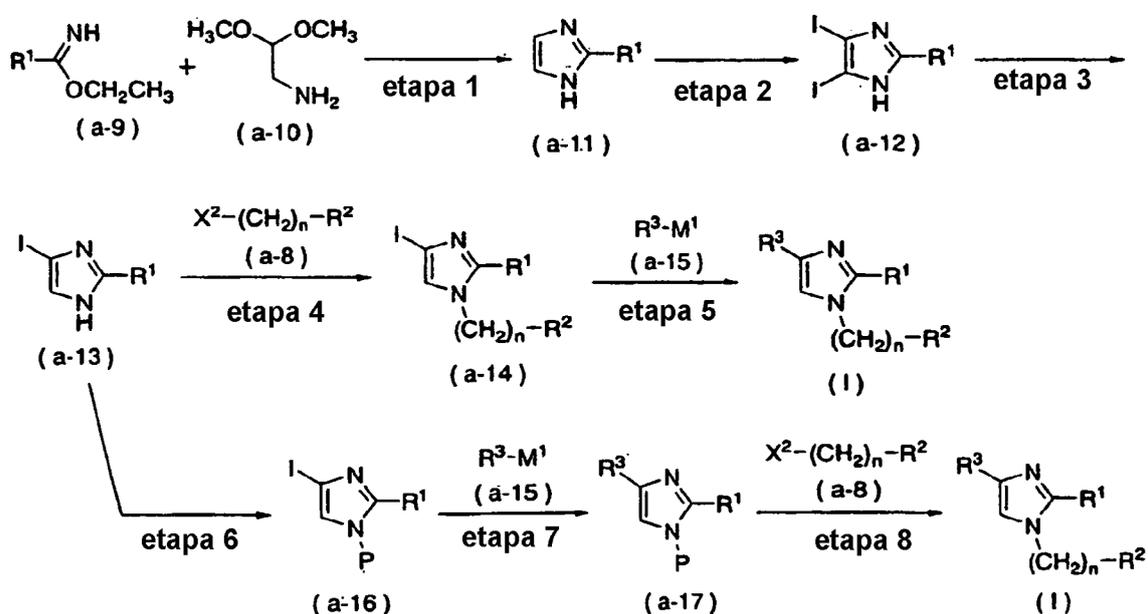
El Compuesto (a-8) se puede obtener como un producto comercialmente disponible, o mediante un método conocido [por ejemplo, Shin-Jikken Kagaku Koza, 4ª Ed., vol. 14, p. 361 y 1793, Maruzen (1978), etc.] o un método modificado del mismo.

40 Los ejemplos de la base incluyen carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de litio, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, hidruro de sodio, metóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, N-metilpiperidina, piridina, DBU, y similares. Los ejemplos del disolvente incluyen metanol, etanol, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, tolueno, xileno, acetato de etilo, acetonitrilo, éter dietílico, THF, DME,

1,4-dioxano, DMF, DMA, NMP, DMSO, piridina, agua y similares. Se usan solos o como una mezcla de los mismos.

Método 3 de producción

El Compuesto (I) también se puede producir según las siguientes etapas.



- 5 [en las fórmulas,  $M^1$  representa  $B(OR^{ma})(OR^{mb})$  (en el que  $R^{ma}$  y  $R^{mb}$  pueden ser iguales o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno, alquilo de  $C_{1-6}$ , o  $R^{ma}$  y  $R^{mb}$  se combinan y representan alqueno de  $C_{1-6}$  que puede estar sustituido con metilo) o  $SnR^{mc}R^{md}R^{me}$  (en el que  $R^{mo}$ ,  $R^{md}$  y  $R^{me}$  pueden ser iguales o diferentes, y cada uno representa alquilo de  $C_{1-6}$  o fenilo), P representa un grupo protector tal como terc-butoxicarbonilo (Boc), bencilo, 3,4-dimetoxibencilo, nitrobenzenosulfonilo, metoximetilo, etoximetilo, benciloximetilo, terc-butildimetilsililo, y  $X^2$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , y n tienen las mismas definiciones como las descritas anteriormente, respectivamente].
- 10

Etapa 1

- El Compuesto (a-11) se puede obtener, por ejemplo, de la misma manera que el método descrito en el documento US5039691. Esto es, el Compuesto (a-11) se puede obtener haciendo reaccionar el Compuesto (a-9) con preferiblemente 1 a 20 equivalentes de Compuesto (a-10) sin disolvente o en un disolvente, a una temperatura entre
- 15 -10°C y 150°C durante 5 minutos hasta 72 horas.

El Compuesto (a-9) se puede obtener como un producto comercialmente disponible, o tratando un compuesto de nitrilo correspondiente con cloruro de hidrógeno (J. Am. Chem. Soc., vol. 68, p. 2738 (1946), etc.). Además, el Compuesto (a-10) se puede obtener como un producto comercialmente disponible.

- Los ejemplos del disolvente incluyen metanol, etanol, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, tolueno, xileno, acetato de etilo, acetonitrilo, éter dietílico, THF, DME, 1,4-dioxano, DMF, DMA, NMP, DMSO, piridina, agua y similares. Se usan solos o como una mezcla de los mismos.
- 20

Etapa 2

- El Compuesto (a-12) se puede obtener haciendo reaccionar el Compuesto (a-11) con preferiblemente 1 a 20 equivalentes de yodo en un disolvente, y, si es necesario, en presencia de preferiblemente 1 a 10 equivalentes de una base a una temperatura entre -10°C y el punto de ebullición del disolvente usado, durante 5 minutos hasta 72 horas.
- 25

- Los ejemplos de la base incluyen hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de litio, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, trietilamina, diisopropilamina, N-metilmorfolina, N-metilpiperidina, piridina, DBU, y similares. Los ejemplos del disolvente incluyen metanol, etanol, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, tolueno, xileno, acetato de etilo, acetonitrilo, éter dietílico, THF, DME, 1,4-dioxano, DMF, DMA, NMP, DMSO, piridina, agua y similares. Estos se usan solos o como una mezcla de los mismos. Se prefiere usar agua y 1,4-dioxano en combinación, a una relación de 1:1.
- 30

## Etapa 3

El Compuesto (a-13) se puede obtener tratando el Compuesto (a-12) en un disolvente con preferiblemente 1 a 20 equivalentes de sulfito de sodio a una temperatura entre -10°C y el punto de ebullición del disolvente usado, durante 5 minutos hasta 96 horas.

- 5 Los ejemplos del disolvente incluyen metanol, etanol, propanol, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, tolueno, xileno, acetato de etilo, acetonitrilo, éter dietílico, THF, DME, 1,4-dioxano, DMF, DMA, NMP, DMSO, piridina, agua y similares. Estos se usan solos o como una mezcla de los mismos. Se prefiere usar agua y etanol en combinación.

## Etapa 4

- 10 El Compuesto (a-14) se puede obtener de la misma manera que en la etapa 2 del Método 2 de producción, usando el Compuesto (a-13).

## Etapa 5

- 15 El Compuesto (I) se puede obtener haciendo reaccionar el Compuesto (a-14) con preferiblemente 1 a 10 equivalentes de Compuesto (a-15) en un disolvente en presencia de preferiblemente 0,001 a 1 equivalente de un catalizador de paladio, y, si es necesario, en presencia de preferiblemente 0,1 a 10 equivalentes de una base a una temperatura entre -10°C y el punto de ebullición del disolvente usado, durante 5 minutos hasta 72 horas.

El Compuesto (a-15) se puede obtener como un producto comercialmente disponible, o mediante un método conocido [por ejemplo, Jikken Kagaku Koza, 5ª Ed., vol. 18, p. 95 y 183, Maruzen (2004), etc.] o un método modificado del mismo.

- 20 Los ejemplos de la base incluyen acetato de potasio, acetato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de litio, hidróxido de potasio, fosfato de potasio, piridina, trietilamina, N-metilmorfolina, N-metilpiperidina, diisopropiletilamina, DBU, y similares. Los ejemplos del catalizador de paladio incluyen un compuesto en el que se coordinan ligandos de fosfina a átomos de paladio, y los ejemplos de la fuente de paladio incluyen acetato de paladio, trifluoroacetato de paladio, tris(dibencilidenacetona)dipaladio, aducto de cloroformo de los mismos, y similares. Los ejemplos de los ligandos de fosfina trifenilfosfina, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, o-tolilfosfina, y similares. Cualquiera de estos compuestos se usa preferiblemente en una cantidad de 1 a 10 equivalentes a la fuente de paladio descrita anteriormente. Dicho sea de paso, también se puede usar un reactivo comercialmente disponible tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio o similar. Los ejemplos del disolvente incluyen metanol, etanol, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, tolueno, xileno, acetato de etilo, acetonitrilo, éter dietílico, THF, DME, 1,4-dioxano, DMF, DMA, NMP, DMSO, piridina, agua y similares. Se usan solos o como una mezcla de los mismos. Se prefiere usar un disolvente mixto de agua y 1,4-dioxano.
- 25
- 30

En el caso en el que R<sup>3</sup> sea vinilo opcionalmente sustituido, el Compuesto (I) también se puede obtener haciendo reaccionar el Compuesto (a-14) con un compuesto de vinilo que corresponde a R<sup>3</sup> en presencia del mismo catalizador de paladio y base como se describen anteriormente (reacción de Heck).

## 35 Etapa 6

El Compuesto (a-16) se puede obtener, por ejemplo, según el método para introducir un grupo protector descrito en Protective Groups in Organic Synthesis, tercera edición, T. W. Greene, John Wiley & Sons Inc. (1999), etc., usando el Compuesto (a-13).

## Etapa 7

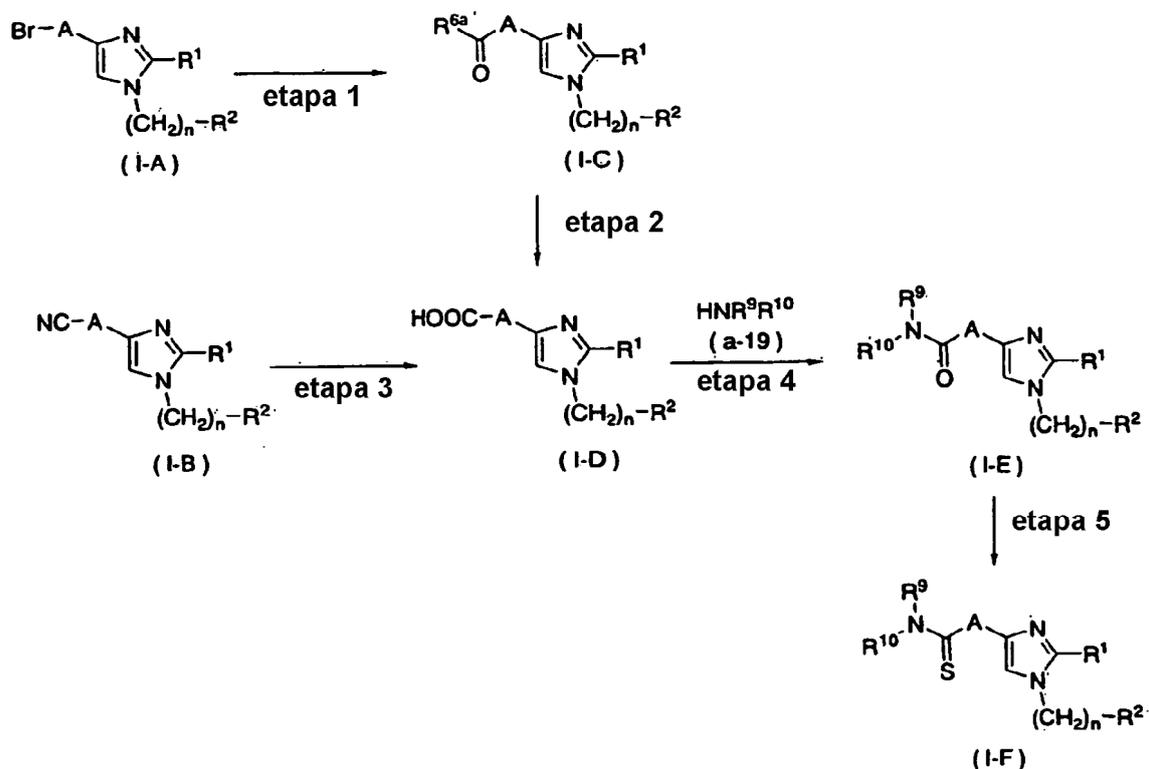
- 40 El Compuesto (a-17) se puede obtener de la misma manera como en la Etapa 5 mencionada anteriormente, usando el Compuesto (a-16).

## Etapa 8

- 45 El Compuesto (I) se puede obtener de la misma manera que en la Etapa 4 descrita anteriormente, tras eliminar el grupo protector del Compuesto (a-17), según, por ejemplo, el método descrito en Protective Groups in Organic Synthesis, tercera edición, T. W. Greene, John Wiley & Sons Inc. (1999), etc.

## Método 4 de producción

- 50 Entre los Compuestos (I), el Compuesto (I-C), que tiene alcoxicarbonilo inferior, aralquiloxicarbonilo, o ariloalcoxicarbonilo en R<sup>3</sup>, el Compuesto (I-D), que tiene carboxi en R<sup>3</sup>, el Compuesto (I-E), que tiene -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> (en el que R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> tienen las mismas definiciones como las descritas anteriormente, respectivamente) en R<sup>3</sup>, y el Compuesto (I-F), que tiene -CSNR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> (en el que R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> tienen las mismas definiciones como las descritas anteriormente, respectivamente) en R<sup>3</sup>, también se pueden producir según las siguientes etapas.



(En las fórmulas, A representa un resto arilo, un resto hidrocarbonado aromático condensado, un resto heteroaromático, un resto vinílico en la definición de  $\text{R}^3$ ,  $\text{COR}^{6a}$  representa un resto alcoxicarbonilo inferior, un resto aralquiloxicarbonilo o un resto ariloxicarbonilo como un sustituyente en la definición de  $\text{R}^3$  descrita anteriormente, y  $\text{R}^9$ ,  $\text{R}^{10}$ ,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  y  $n$  tienen las mismas definiciones como las descritas anteriormente, respectivamente).

#### Etapa 1

El Compuesto (I-C) se puede obtener haciendo reaccionar el Compuesto (I-A) obtenido mediante los métodos 1 a 3 de producción con preferiblemente 1 equivalente hasta una cantidad en gran exceso de  $\text{R}^{6a}\text{H}$  (en el que  $\text{R}^{6a}$  tiene la misma definición como la descrita anteriormente) en un disolvente en presencia de preferiblemente 0,001 a 1 equivalente de un catalizador de paladio, y, preferiblemente 1 a 100 equivalentes de una base, en una atmósfera de monóxido de carbono gaseoso, a una temperatura entre  $-10^\circ\text{C}$  y el punto de ebullición del disolvente usado, durante 5 minutos hasta 72 horas.

Los ejemplos del catalizador de paladio incluyen un compuesto en el que se coordinan ligandos de fosfina a átomos de paladio, y los ejemplos de la fuente de paladio incluyen acetato de paladio, trifluoroacetato de paladio, tris(dibencilidienacetona)dipaladio, aducto de cloroformo de los mismos, y similares. Los ejemplos de los ligandos de fosfina incluyen trifenilfosfina, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, o-tolilfosfina, 1,2-bis(difenilfosfino)etano, 1,3-bis(difenilfosfino)propano, 1,4-bis(difenilfosfino)butano, di-terc-butildifenilfosfina, y similares. Cualquiera de estos compuestos se usa preferiblemente en una cantidad de 1 a 10 equivalentes a la fuente de paladio descrita anteriormente. Dicho sea de paso, también se puede usar un reactivo comercialmente disponible, tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio o un aducto 1/1 de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)dicloropaladio/diclorometano. Se prefiere usar acetato de paladio y 1,3-bis(difenilfosfino)propano en combinación a una relación de 1:1. Los ejemplos de la base incluyen acetato de potasio, acetato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de litio, hidróxido de potasio, fosfato de potasio, piridina, trietilamina, N-metilmorfolina, N-metilpiperidina, diisopropiletilamina, DBU, y similares. Los ejemplos del disolvente incluyen diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, tolueno, xileno, acetato de etilo, acetonitrilo, éter dietílico, THF, DME, 1,4-dioxano, DMF, DMA, NMP, DMSO, piridina, y similares. Estos se pueden usar solos o como una mezcla de los mismos.

#### Etapa 2

El Compuesto (I-D) se puede obtener tratando el Compuesto (I-C) en un disolvente que contiene agua en presencia de preferiblemente 1 a 100 equivalentes de una base a una temperatura entre  $-10^\circ\text{C}$  y el punto de ebullición del disolvente usado, durante 5 minutos a 72 horas.

Los ejemplos de la base incluyen carbonato de potasio, hidróxido de litio, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio,

metóxido de sodio y similares. Los ejemplos del disolvente incluyen metanol, etanol, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, tolueno, xileno, acetonitrilo, éter dietílico, THF, DME, 1,4-dioxano, DMF, DMA, NMP, DMSO, piridina, y similares. Se usa un disolvente mixto de estos disolventes y agua.

#### Etapa 3

- 5 El Compuesto (I-D) también se puede obtener de la misma manera que en la etapa 2 mencionada anteriormente, usando el Compuesto (I-B) obtenido en los métodos 1 a 3 de producción.

#### Etapa 4

- 10 El Compuesto (I-E) también se puede obtener haciendo reaccionar el Compuesto (I-D) con preferiblemente 1 a 20 equivalentes de Compuesto (a-19) en un disolvente en presencia de preferiblemente 1 a 20 equivalentes de un agente de condensación adecuado, y, si es necesario, en presencia de preferiblemente 1 a 20 equivalentes de un aditivo a una temperatura entre  $-10^{\circ}\text{C}$  y el punto de ebullición del disolvente usado, durante 5 minutos hasta 72 horas.

- 15 El Compuesto (a-19) se puede obtener como un producto comercialmente disponible, o mediante un método conocido [por ejemplo, Shin-Jikken Kagaku Koza, 4<sup>a</sup> Ed., vol. 14, p. 1332, Maruzen (1978), etc.] o un método modificado del mismo.

- 20 Los ejemplos del agente de condensación incluyen DCC, 1,3-diisopropilcarbodiimida, EDC, hidrocloreuro de EDC, y similares. Los ejemplos del aditivo incluyen HOBt-H<sub>2</sub>O, DMAP, y similares. Los ejemplos del disolvente incluyen metanol, etanol, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, tolueno, acetato de etilo, acetonitrilo, éter dietílico, THF, DME, 1,4-dioxano, DMF, DMA, NMP, DMSO, piridina, agua y similares. Se usan solos o como una mezcla de los mismos.

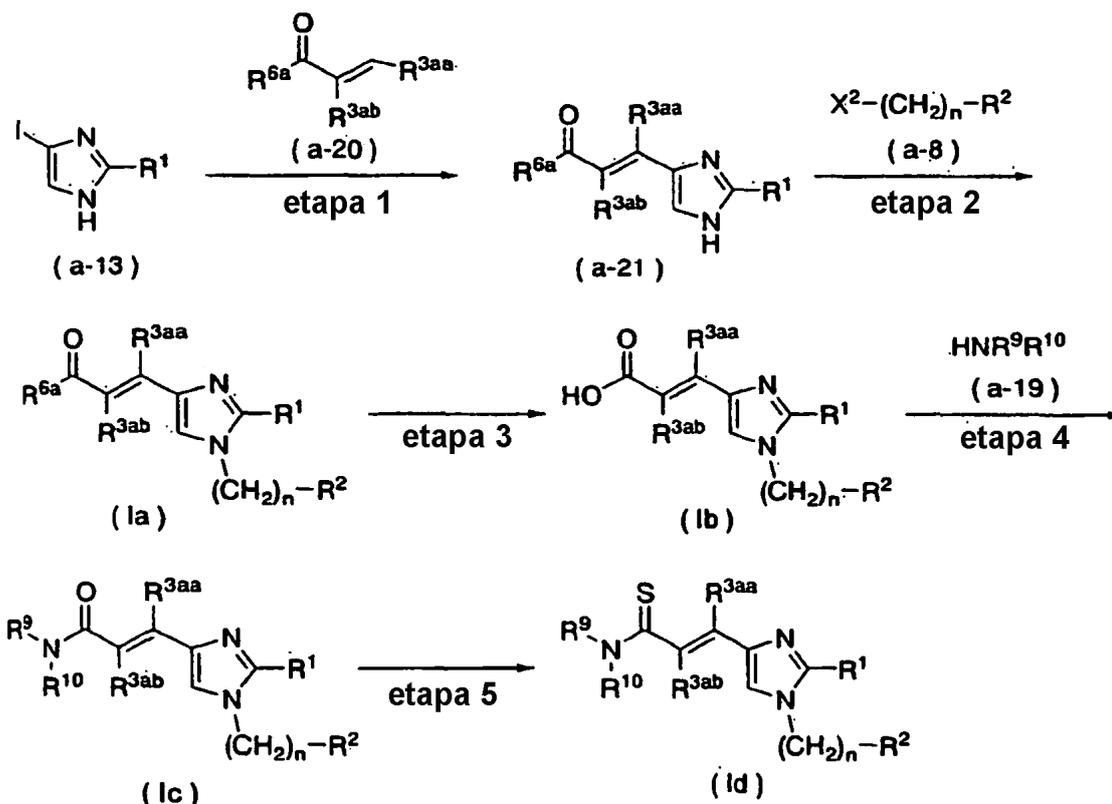
#### Etapa 5

- 25 El Compuesto (I-F) se puede obtener mediante un método conocido [por ejemplo, Shin-Jikken Kagaku Koza, 4<sup>a</sup> Ed., vol. 14, p. 1827, Maruzen (1978), etc.] usando el compuesto (I-E). Esto es, el Compuesto (I-F) se puede obtener tratando el Compuesto (I-E) en un disolvente, y, si es necesario, en presencia de preferiblemente una cantidad catalítica a 20 equivalentes de una base con preferiblemente 1 a 20 equivalentes de un agente azufrante tal como reactivo de Lawesson o pentasulfuro de difósforo, a una temperatura entre  $0^{\circ}\text{C}$  y el punto de ebullición del disolvente usado, durante 5 minutos hasta 72 horas.

Los ejemplos del disolvente incluyen tolueno, xileno, THF, DME, acetonitrilo, diclorometano, cloroformo, piridina, agua y similares. Estos se usan solos o como una mezcla de los mismos.

- 30 Método 5 de producción

- 35 Entre los Compuestos (I), el Compuesto (Ia), en el que R<sup>3</sup> es vinilo que tiene un sustituyente, y el sustituyente es COR<sup>6a</sup> (en el que R<sup>6a</sup> tiene la misma definición como se define anteriormente), el Compuesto (Ib) en el que el sustituyente es COOH, el Compuesto (I-c) en el que el sustituyente es CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> (en el que R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> tienen las mismas definiciones como las descritas anteriormente, respectivamente), y el Compuesto (I-d), en el que el sustituyente es CSNR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> (en el que R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> tienen las mismas definiciones como las descritas anteriormente, respectivamente), también se pueden producir según las siguientes etapas.



[en las fórmulas,  $R^{3aa}$  y  $R^{3ab}$  representan un sustituyente unido a un resto vinílico del vinilo opcionalmente sustituido en la definición de  $R^3$ , y  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^{6a}$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $n$ , y  $X^2$  tienen las mismas definiciones como las descritas anteriormente, respectivamente].

#### 5 Etapa 1

El Compuesto (a-21) se puede obtener, por ejemplo, según el método descrito en Jikken Kagaku Koza, 5ª Ed., vol. 18, p. 381, Maruzen (2004), etc. Esto es, el Compuesto (a-21) se puede obtener haciendo reaccionar el Compuesto (a-13) obtenido mediante el método 3 de producción con preferiblemente 1 a 10 equivalentes de Compuesto (a-20) en un disolvente en presencia de preferiblemente 0,001 a 1 equivalente de un catalizador de paladio, y, si es necesario, en presencia de preferiblemente 1 a 10 equivalentes de una base a una temperatura entre  $-10^\circ\text{C}$  y el punto de ebullición del disolvente usado, durante 5 minutos hasta 72 horas.

El Compuesto (a-20) se puede obtener como un producto comercialmente disponible, o mediante un método conocido [por ejemplo, Shin-Jikken Kagaku Koza, 4ª Ed., vol. 14, p. 1017, Maruzen (1977), etc.] o un método modificado del mismo.

Los ejemplos del catalizador de paladio incluyen un compuesto en el que se coordinan ligandos de fosfina a átomos de paladio, y los ejemplos de la fuente de paladio incluyen acetato de paladio, trifluoroacetato de paladio, tris(dibencilidenaetona)dipaladio, aducto de cloroformo de los mismos, y similares. Los ejemplos de los ligandos de fosfina trifenilfosfina, 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno, o-tolilfosfina, y similares. Cualquiera de estos compuestos se usa preferiblemente en una cantidad de 1 a 10 equivalentes a la fuente de paladio descrita anteriormente. Dicho sea de paso, también se puede usar un reactivo comercialmente disponible, tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio. Los ejemplos de la base incluyen carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de cesio, hidróxido de sodio, hidróxido de litio, hidróxido de potasio, piridina, trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, N-metilpiperidina, DBU, y similares. Los ejemplos del disolvente incluyen diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, tolueno, xileno, acetato de etilo, acetonitrilo, éter dietílico, THF, DME, 1,4-dioxano, DMF, DMA, NMP, DMSO, piridina, y similares. Estos se usan solos o como una mezcla de los mismos.

#### Etapa 2

El Compuesto (la) se puede obtener de la misma manera que en la etapa 2 del Método 2 de producción, usando el Compuesto (a-21).

## Etapa 3

El Compuesto (Ib) se puede obtener de la misma manera que en la etapa 2 del Método 4 de producción, usando el Compuesto (Ia).

## Etapa 4

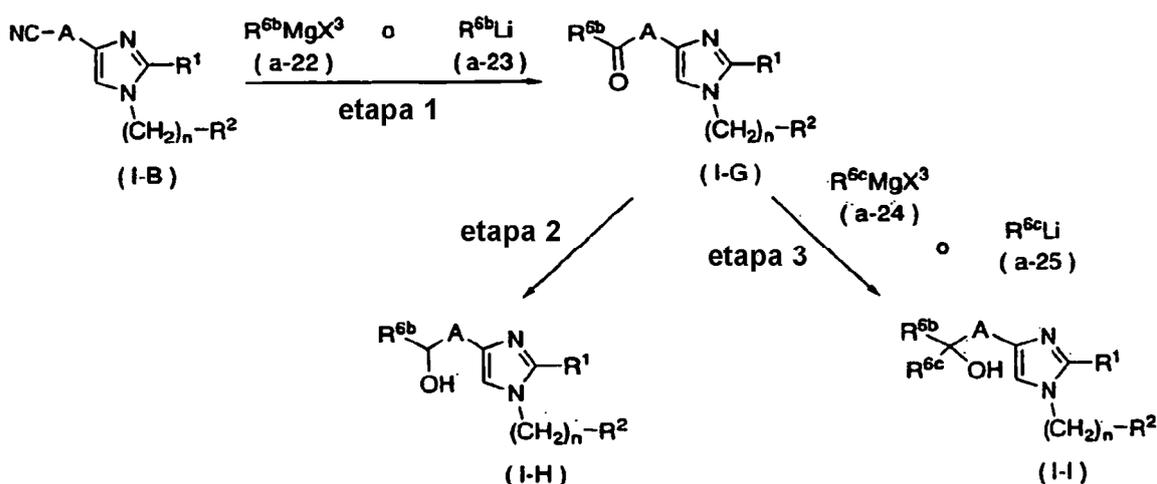
- 5 El Compuesto (Ic) se puede obtener de la misma manera que en la etapa 4 del Método 4 de producción, usando el Compuesto (Ib) y el Compuesto (a-19).

## Etapa 5

El Compuesto (Id) se puede obtener de la misma manera que en la etapa 5 del Método 4 de producción, usando el Compuesto (Ic).

## 10 Método 6 de producción

- Entre los Compuestos (I), el Compuesto (I-G), que tiene  $\text{COR}^{6b}$  (en el que  $\text{R}^{6b}$  representa un grupo en la definición de  $\text{R}^6$  descrito anteriormente, excepto un átomo de hidrógeno) como sustituyente en  $\text{R}^3$ , el Compuesto (I-H), que tiene  $\text{CH}(\text{OH})\text{R}^{6b}$  (en el que  $\text{R}^{6b}$  tiene la misma definición como la descrita anteriormente, y  $\text{CH}(\text{OH})\text{R}^{6b}$  representa uno de los grupos definidos como el sustituyente de  $\text{R}^3$ ) como sustituyente en  $\text{R}^3$ , y el Compuesto (I-I), que tiene  $\text{C}(\text{OH})\text{R}^{6b}\text{R}^{6c}$  (en el que  $\text{R}^{6b}$  tiene la misma definición como la descrita anteriormente, y  $\text{R}^{6c}$  tiene la misma definición que el  $\text{R}^{6b}$  descrito anteriormente, y  $\text{C}(\text{OH})\text{R}^{6b}\text{R}^{6c}$  representa uno de los grupos definidos como el sustituyente de  $\text{R}^3$ ) en  $\text{R}^3$ , también se pueden producir según las siguientes etapas.



- 20 (En las fórmulas,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^{6b}$ ,  $\text{R}^{6c}$ ,  $n$ , y  $\text{A}$  tienen las mismas definiciones como las descritas anteriormente, respectivamente, y  $\text{X}^3$  representa un átomo de cloro o un átomo de bromo).

## Etapa 1

- 25 El Compuesto (I-G) se puede obtener haciendo reaccionar el Compuesto (I-B) obtenido mediante cualquiera de los métodos 1 a 3 de producción, y similares, con preferiblemente 1 a 20 equivalentes de un reactivo de Grignard [Compuesto (a-22)] o un reactivo de litio orgánico [Compuesto (a-23)] en un disolvente a una temperatura entre  $-90^\circ\text{C}$  y el punto de ebullición del disolvente usado, durante 5 minutos hasta 72 horas, y después hidrolizando el producto resultante, si es necesario, en presencia de una cantidad en exceso de un ácido. Los ejemplos del ácido incluyen ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, y similares. Los ejemplos del disolvente incluyen benceno, tolueno, xileno, éter dietílico, THF, DME, hexano, dimetoxietano, éter diisopropílico, 1,4-dioxano, hexano, y similares. Estos se usan solos o como una mezcla de los mismos.

- 30 El reactivo de litio orgánico y el reactivo de Grignard se pueden obtener como productos comercialmente disponibles, o mediante un método conocido [por ejemplo, Shin-Jikken Kagaku Koza, 4ª Ed., vol. 12, p. 43 y 62, Maruzen (1976), etc.] o un método modificado del mismo.

## Etapa 2

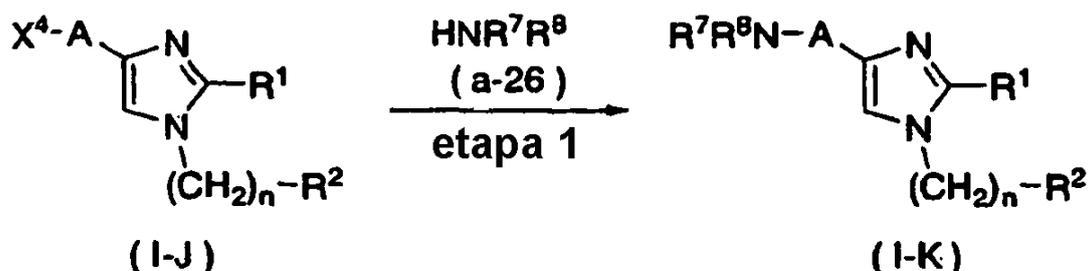
- 35 El Compuesto (I-H) se puede obtener reduciendo un grupo carbonilo en  $\text{R}^3$  del Compuesto (I-G) según un método conocido [por ejemplo, Shin-Jikken Kagaku Koza, 4ª Ed., vol. 14, p. 461, Maruzen (1978), etc.].

## Etapa 3

El compuesto (I-I) se puede obtener haciendo reaccionar el Compuesto (I-G) con preferiblemente 1 a 20 equivalentes de un reactivo de Grignard [Compuesto (a-24)] o un reactivo de litio orgánico [Compuesto (a-25)] de la misma manera que en la Etapa 2 descrita anteriormente.

Método 7 de producción

- 5 Entre los Compuestos (I), el Compuesto (I-K), que tiene  $\text{NR}^7\text{R}^8$  (en el que  $\text{R}^7$  y  $\text{R}^8$  tienen las mismas definiciones como las descritas anteriormente, respectivamente) como sustituyente en  $\text{R}^3$ , también se puede producir según las siguientes etapas.



- 10 (En las fórmulas,  $\text{X}^4$  representa un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, o trifluorometanosulfonilo, y  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^7$ ,  $\text{R}^8$ ,  $n$ , y  $\text{A}$  tienen las mismas definiciones como las descritas anteriormente, respectivamente).

Etapa 1

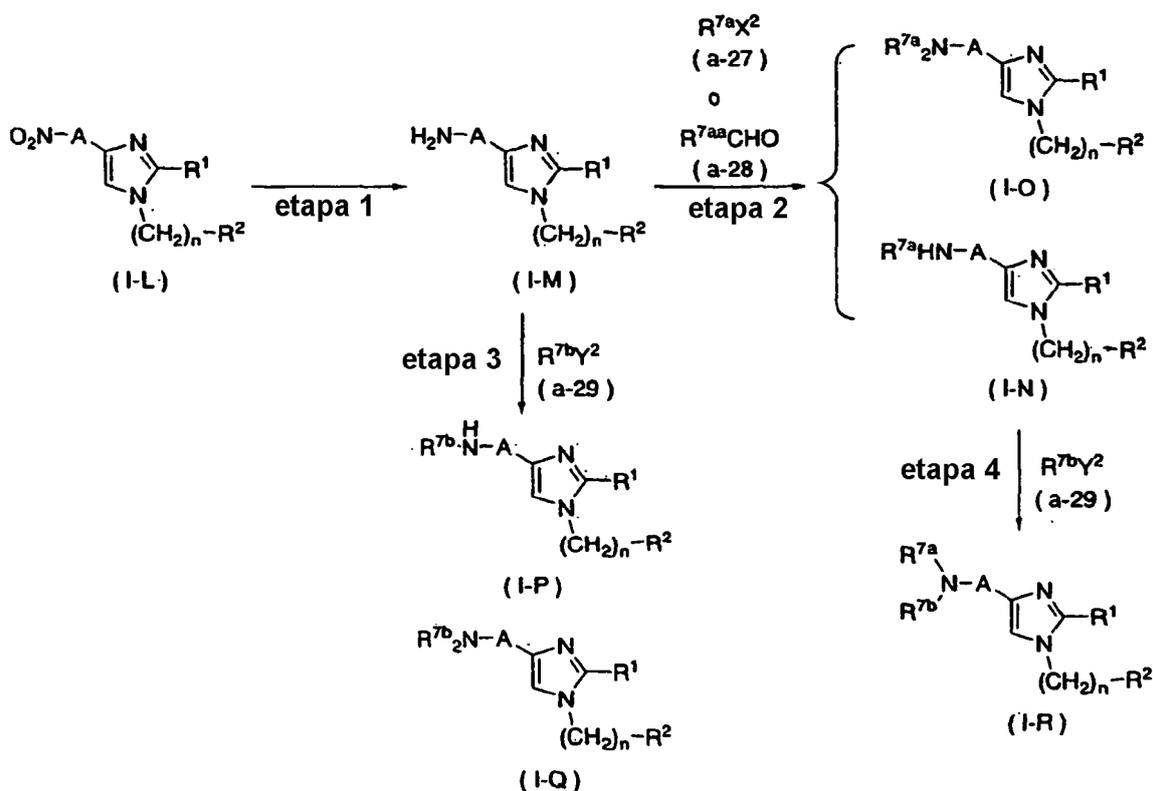
- 15 El Compuesto (I-K) se puede obtener haciendo reaccionar el Compuesto (I-J) obtenido mediante los métodos 1 a 3 de producción, y similares, con preferiblemente 1 a 10 equivalentes de Compuesto (a-26) en un disolvente en presencia de preferiblemente 0,1 a 10 equivalentes de una base, y preferiblemente 0,001 a 1 equivalente de un catalizador de paladio, y, si es necesario, en presencia de preferiblemente 0,001 a 1 equivalente de un compuesto de fosfina a una temperatura entre  $-20^\circ\text{C}$  y el punto de ebullición del disolvente usado, durante 5 minutos hasta 72 horas.

- 20 El Compuesto (a-26) se puede obtener como un producto comercialmente disponible, o mediante un método conocido [por ejemplo, Shin-Jikken Kagaku Koza, 4ª Ed., vol. 14, p. 1332, Maruzen (1978), etc.] o un método modificado del mismo.

- 25 Los ejemplos de la base incluyen carbonato de potasio, carbonato de cesio, fosfato de potasio, terc-butóxido de potasio, terc-butóxido de sodio, y similares. Los ejemplos del catalizador de paladio incluyen acetato de paladio, trifluoroacetato de paladio, tris(dibencilidenoacetona)dipaladio, aducto de cloroformo de los mismos, tetraquis(trifenilfosfina)paladio, aducto de [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaladio/diclorometano (1:1), y similares. Los ejemplos de los compuestos de fosfina incluyen 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo, o-tolilfosfina, tributilfosfina, di-terc-butildifenilfosfina, 2-(di-terc-butilfosfina)bifenilo, 2-(díciclohexilfosfina)bifenilo, y similares. Los ejemplos del disolvente incluyen tolueno, xileno, acetato de etilo, acetonitrilo, éter dietílico, THF, DME, 1,4-dioxano, y similares. Estos se usan solos o como una mezcla de los mismos.

- 30 Método 8 de producción

- 35 Entre los Compuestos (I), los Compuestos (I-M), (I-N), (I-O), (I-P), (I-Q), e (I-R) que tienen  $\text{NH}^2$ ,  $\text{NHR}^{7a}$  (en el que  $\text{R}^{7a}$  representa alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, o aralquilo opcionalmente sustituido en la definición de  $\text{R}^7$  descrita anteriormente),  $\text{NR}^{7a}_2$  (en el que  $\text{R}^{7a}$  tiene la misma definición como la descrita anteriormente),  $\text{NHR}^{7b}$  (en el que  $\text{R}^{7b}$  representa alcanoilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilcarbonilo opcionalmente sustituido, aralquilcarbonilo opcionalmente sustituido, aroilo opcionalmente sustituido, alcoxycarbonilo inferior opcionalmente sustituido, alquilsulfonilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilsulfonilo opcionalmente sustituido, aralquilsulfonilo opcionalmente sustituido, arilsulfonilo opcionalmente sustituido, alquilsulfamoilo inferior opcionalmente sustituido, di-alquilsulfamoilo inferior opcionalmente sustituido, alquilcarbamoilo inferior opcionalmente sustituido, o di-alquilcarbamoilo inferior opcionalmente sustituido, en la definición de  $\text{R}^7$  descrita anteriormente),  $\text{NR}^{7b}_2$  (en el que  $\text{R}^{7b}$  tiene la misma definición como la descrita anteriormente), y  $\text{NR}^{7a}\text{R}^{7b}$  (en el que  $\text{R}^{7a}$  y  $\text{R}^{7b}$  tienen las mismas definiciones como las descritas anteriormente, respectivamente) como sustituyente en  $\text{R}^3$ , también se pueden producir según las siguientes etapas.
- 40



[En las fórmulas,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^{7a}$ ,  $\text{R}^{7b}$ ,  $n$ ,  $\text{X}^2$ , y  $\text{A}$  tienen las mismas definiciones como las descritas anteriormente, respectivamente,  $\text{R}^{7aa}$  representa alquilo inferior o aralquilo que carece de un átomo de carbono terminal en comparación con el grupo en la definición de  $\text{R}^{7a}$  descrita anteriormente, e  $\text{Y}^2$  representa un átomo de cloro, un átomo de bromo, u  $\text{OR}^{7b}$  (en el que  $\text{R}^{7b}$  tiene la misma definición como la descrita anteriormente)].

#### Etapa 1

El compuesto (I-M) se puede obtener reduciendo un grupo nitro según el método descrito en Shih-Jikken Kagaku Koza, 4ª Ed., vol. 14, p. 1522, Maruzen (1978), usando el Compuesto (I-L).

#### Etapa 2

10 El compuesto (I-N) y/o el Compuesto (I-O) se pueden obtener haciendo reaccionar el Compuesto (I-M) con preferiblemente 1 a 20 equivalentes del Compuesto (a-27) en un disolvente, y, si es necesario, en presencia de preferiblemente 1 a 20 equivalentes de una base a una temperatura entre  $-10^\circ\text{C}$  y el punto de ebullición del disolvente usado, durante 5 minutos hasta 72 horas.

15 El compuesto (a-27) se puede obtener como un producto comercialmente disponible, o mediante un método conocido [por ejemplo, Shin-Jikken Kagaku Koza, 4ª Ed., vol. 14, p. 331, Maruzen (1977), etc.] o un método modificado del mismo.

20 Los ejemplos de la base incluyen carbonato de potasio, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, metóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, trietilamina, diisopropilamina, N-metilmorfolina, piridina, DBU, DMAP, y similares. Los ejemplos del disolvente incluyen metanol, etanol, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, tolueno, acetato de etilo, acetonitrilo, éter dietílico, THF, DME, 1,4-dioxano, DMF, DMA, NMP, DMSO, piridina, agua, y similares. Estos se usan solos o como una mezcla de los mismos.

25 Como método alternativo, el Compuesto (I-N) y/o el Compuesto (I-O) también se puede obtener haciendo reaccionar el Compuesto (I-M) con preferiblemente 1 a 10 equivalentes de Compuesto (a-28) en un disolvente en presencia de preferiblemente 1 a 10 equivalentes de un agente reductor, y preferiblemente 1 a 10 equivalentes de un ácido a una temperatura entre  $-10^\circ\text{C}$  y el punto de ebullición del disolvente usado, durante 5 minutos hasta 72 horas.

El compuesto (a-28) se puede obtener como un producto comercialmente disponible, o mediante un método conocido [por ejemplo, Shin-Jikken Kagaku Koza, 4ª Ed., vol. 14, p. 636, Maruzen (1977), etc.] o un método modificado del mismo.

Los ejemplos del agente reductor incluyen triacetoxiborohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, y similares. Los

ejemplos del disolvente incluyen metanol, etanol, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, tolueno, acetonitrilo, éter dietílico, THF, DME, 1,4-dioxano, DMF, DMA, NMP, agua, y similares. Estos se usan solos o como una mezcla de los mismos.

- 5 Además, entre los Compuestos (I-N), también se puede obtener un compuesto en el que  $R^{7a}$  es metilo, haciendo reaccionar el Compuesto (I-M) con preferiblemente 1 a 20 equivalentes de clorofornato de metilo, y reduciendo entonces el compuesto resultante usando hidruro de usando litio y aluminio o similar.

Etapa 3

- 10 El compuesto (I-P) y/o el Compuesto (I-Q) se pueden obtener haciendo reaccionar el Compuesto (I-M) con preferiblemente 1 a 20 equivalentes del Compuesto (a-29) sin disolvente o en un disolvente, y, si es necesario, en presencia de preferiblemente 1 a 20 equivalentes de una base a una temperatura entre  $-10^{\circ}\text{C}$  y  $150^{\circ}\text{C}$ , durante 5 minutos hasta 72 horas.

El compuesto (a-29) se puede obtener como un producto comercialmente disponible, o mediante un método conocido [por ejemplo, Shin-Jikken Kagaku Koza, 4ª Ed., vol. 14, p. 1106, Maruzen (1977), etc.] o un método modificado del mismo.

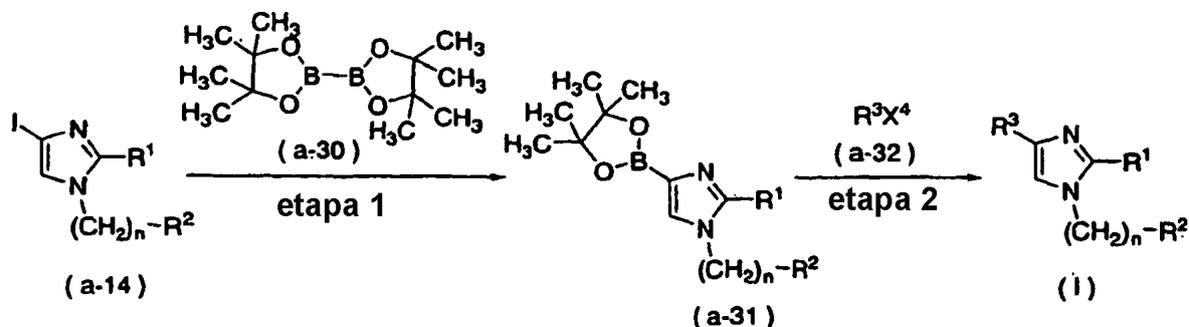
- 15 Los ejemplos de la base incluyen carbonato de potasio, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, metóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, trietilamina, diisopropilamina, N-metilmorfolina, piridina, DBU, DMAP, y similares. Los ejemplos del disolvente incluyen metanol, etanol, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, tolueno, acetato de etilo, acetonitrilo, éter dietílico, THF, DME, 1,4-dioxano, DMF, DMA, NMP, DMSO, piridina, agua, y similares. Estos se usan solos o como una mezcla de los mismos.

20 Etapa 4

El compuesto (I-R) se puede obtener de la misma manera que en la etapa 3 mencionada anteriormente, usando el Compuesto (I-N).

Método 9 de producción

El compuesto (I) también se puede producir según las siguientes etapas.



- 25 (En las fórmulas, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, X<sup>4</sup>, y n tienen las mismas definiciones como las descritas anteriormente, respectivamente.)

Etapa 1

- 30 El compuesto (a-31) se puede obtener haciendo reaccionar el Compuesto (a-14) obtenido en la Etapa 4 del Método 3 de producción con preferiblemente 1 a 10 equivalentes de bis(pinacolato)diborano (Compuesto (a-30)) en presencia de preferiblemente 0,1 a 10 equivalentes de una base y preferiblemente 0,001 a 1 equivalente de un catalizador de paladio, en un disolvente a una temperatura entre  $-10^{\circ}\text{C}$  y el punto de ebullición del disolvente usado, durante 5 minutos hasta 72 horas.

- 35 Los ejemplos de la base incluyen acetato de potasio, acetato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de litio, hidróxido de potasio, fosfato de potasio, piridina, trietilamina, N-metilmorfolina, N-metilpiperidina, piperidina, piperazina, diisopropilamina, DBU, y similares. Los ejemplos del catalizador de paladio incluyen un compuesto en el que los ligandos de fosfina se coordinan a átomos de paladio, y los ejemplos de la fuente de paladio incluyen acetato de paladio, trifluoroacetato de paladio, tris(dibencilidienacetona)dipaladio, aducto de cloroformo de los mismos, y similares. Los ejemplos de los ligandos de fosfina incluyen trifenilfosfina, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, o-tolilfosfina, y similares. Cualquiera de estos compuestos se usa preferiblemente en una cantidad de 1 a 10 equivalentes basado en la fuente de paladio descrita anteriormente. Dicho sea de paso, también se puede usar un reactivo comercialmente disponible, tal como
- 40

tetraquis(trifenilfosfina)paladio o 1,1'-bis (difenilfosfino)ferrocenodichloropaladio. Los ejemplos del disolvente incluyen metanol, etanol, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, tolueno, acetato de etilo, acetonitrilo, éter dietílico, THF, DME, 1,4-dioxano, DMF, DMA, NMP, piridina, agua, y similares. Estos se usan solos o como una mezcla de los mismos.

## 5 Etapa 2

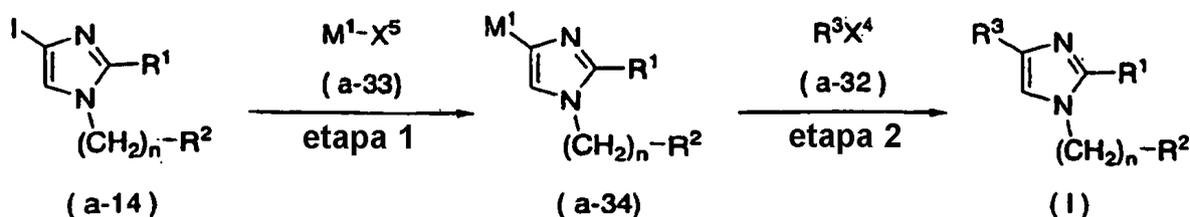
El compuesto (I) se puede obtener haciendo reaccionar el Compuesto (a-31) con preferiblemente 1 a 10 equivalentes de Compuesto (a-32) en presencia de preferiblemente 0,1 a 10 equivalentes de una base, y preferiblemente 0,001 a 1 equivalente de un catalizador de paladio, en un disolvente a una temperatura entre  $-10^{\circ}\text{C}$  y el punto de ebullición del disolvente usado, durante 5 minutos hasta 72 horas.

10 El compuesto (a-32) se puede obtener como un producto comercialmente disponible, o mediante un método conocido [por ejemplo, Shin-Jikken Kagaku Koza, 4ª Ed., vol. 14, p. 335 y 369, Maruzen (1977), etc.] o un método modificado del mismo.

15 Los ejemplos de la base incluyen acetato de potasio, acetato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de litio, hidróxido de potasio, fosfato de potasio, piridina, trietilamina, N-metilmorfolina, N-metilpiperidina, piperidina, piperazina, diisopropiletilamina, DBU, y similares. Los ejemplos del catalizador de paladio incluyen un compuesto en el que los ligandos de fosfina están coordinados a átomos de paladio, y los ejemplos de la fuente de paladio incluyen acetato de paladio, trifluoroacetato de paladio, tris(dibencilidenacetona)dipaladio, aducto de cloroformo de los mismos, y similares. Los ejemplos de los ligandos de fosfina incluyen trifenilfosfina, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, o-tolilfosfina, y similares. Cualquiera de estos compuestos se usa preferiblemente en una cantidad de 1 a 10 equivalentes basado en la fuente de paladio descrita anteriormente. Dicho sea de paso, también se puede usar un reactivo comercialmente disponible, tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio, 1,1'-bis (difenilfosfino)ferrocenodichloropaladio. Los ejemplos del disolvente incluyen metanol, etanol, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, tolueno, acetato de etilo, acetonitrilo, éter dietílico, THF, DME, 1,4-dioxano, DMF, DMA, NMP, piridina, agua, y similares. Estos se usan solos o como una mezcla de los mismos.

Método 10 de producción

El compuesto (I) también se puede producir según las siguientes etapas.



30 (En las fórmulas, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, M<sup>1</sup>, X<sup>4</sup>, y n tienen las mismas definiciones como las descritas anteriormente, respectivamente, y X<sup>5</sup> representa un grupo saliente tal como un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, metoxi, etoxi, o similar)

## Etapa 1

35 El compuesto (a-34) se puede obtener haciendo reaccionar el Compuesto (a-14) obtenido en la etapa 4 del Método 3 de producción con preferiblemente 0,1 a 10 equivalentes de un reactivo de Grignard o un reactivo de litio orgánico, en un disolvente a una temperatura entre  $-78^{\circ}\text{C}$  y el punto de ebullición del disolvente usado, durante 5 minutos hasta 72 horas, y haciendo reaccionar después el producto resultante con preferiblemente 1 a 10 equivalentes de Compuesto (a-33) a una temperatura entre  $-78^{\circ}\text{C}$  y el punto de ebullición del disolvente usado, durante 5 minutos hasta 72 horas.

40 El reactivo de litio orgánico y el reactivo de Grignard se pueden obtener como productos comercialmente disponibles, o mediante un método conocido [por ejemplo, Shin-Jikken Kagaku Koza, 4ª Ed., vol. 12, p. 43 y 62, Maruzen (1976), etc.] o un método modificado del mismo. Los ejemplos del disolvente incluyen benceno, tolueno, xileno, éter dietílico, THF, DME, hexano, dimetoxietano, éter diisopropílico, 1,4-dioxano, hexano, y similares. Estos se usan solos o como una mezcla de los mismos.

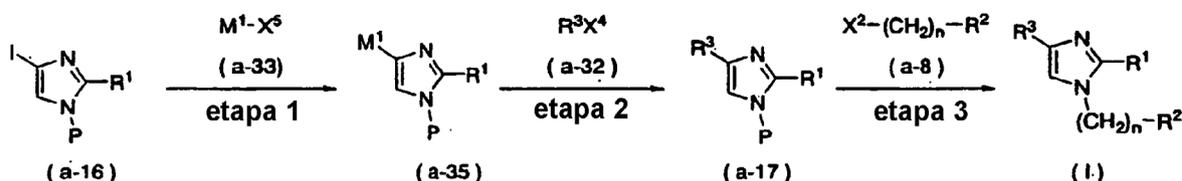
## Etapa 2

45 El compuesto (I) se puede obtener de la misma manera que en la etapa 5 del Método 3 de producción, usando el

Compuesto (a-34).

Método 11 de producción

El compuesto (I) también se puede producir según las siguientes etapas.



5 (En las fórmulas,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $M^1$ ,  $X^4$ ,  $X^5$ , P, y n tienen las mismas definiciones como las descritas anteriormente, respectivamente).

Etapa 1

El compuesto (a-35) se puede obtener de la misma manera que en la etapa 1 del Método 10 de producción, usando el Compuesto (a-16) obtenido en la etapa 6 del Método 3 de producción.

10 Etapa 2

El compuesto (a-17) se puede obtener de la misma manera que en la etapa 2 del Método 10 de producción, usando el Compuesto (a-35).

Etapa 3

15 El compuesto (I) se puede obtener de la misma manera que en la etapa 8 del Método 3 de producción, usando el Compuesto (a-17).

La transformación de un grupo funcional contenido en  $R^1$ ,  $R^2$ , o  $R^3$  del Compuesto (I) también se puede llevar a cabo mediante un método conocido [por ejemplo, el método descrito en Comprehensive Organic Transformations, 2ª edición, R. C. Larock, Vch Verlagsgesellschaft MbH (1999), etc.] o un método modificado del mismo.

20 Los intermedios y los compuestos deseados en los métodos de producción respectivos mencionados anteriormente se pueden aislar y purificar a través de un método de separación y purificación empleado generalmente en química sintética orgánica, por ejemplo filtración, extracción, lavado, secado, concentración, recristalización, diversos tipos de cromatografía, y similares. Además, el intermedio se puede someter a la reacción subsiguiente sin sufrir particularmente una purificación.

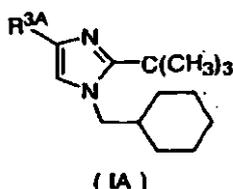
25 Entre los Compuestos (I) y (IA), algunos pueden incluir isómeros geométricos, estereoisómeros tales como isómeros ópticos, tautómeros, y similares. En la presente invención están incluidos todos los posibles isómeros, incluyendo estos y sus mezclas.

30 Para obtener una sal del Compuesto (I), cuando el compuesto (I) se obtiene en forma de una sal, se puede purificar como tal. Además, cuando el Compuesto (I) se obtiene en forma libre, el Compuesto (I) se puede disolver o suspender en un disolvente adecuado, seguido de la adición de un ácido o una base para formar una sal, y después la sal resultante se puede aislar y purificar. Además, los Compuestos (I) y (IA), y sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden existir en forma de aductos con agua y con diversos disolventes en algunos casos, y estos aductos también están incluidos en la presente invención.

Los ejemplos específicos de Compuestos (I) y (IA) obtenidos según la invención se muestran en las Tablas 1 a 25. Sin embargo, los compuestos de la invención no están limitados a estos.

35

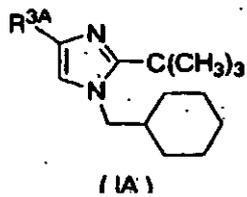
Tabla 1



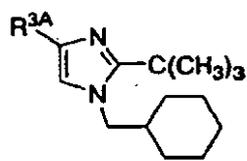
(IA)

Ej. n°	Compuesto n°	R <sup>3A</sup>	Ej. n°	Compuesto n°	R <sup>3A</sup>
1	1		2	2	
3	3		4	4	
5	5		6	6	
7	7		8	8	
9	9		10	10	
11	11		12	12	
13	13		14	14	
15	15		16	16	
17	17		18	18	

Tabla 2



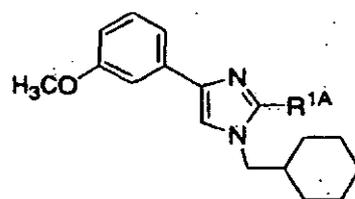
Ej. n°	Compuesto n°	R <sup>3A</sup>	Ej. n°	Compuesto n°	R <sup>3A</sup>
19	19		20	20	
21	21		22	22	
23	23		24	24	
25	25		26	26	
27	27		28	28	
29	29		30	30	
31	31		32	32	



(IA)

Ej. n°	Compuesto n°	R <sup>3A</sup>	Ej. n°	Compuesto n°	R <sup>3A</sup>
33	33		34	34	
35	35				

Tabla 4

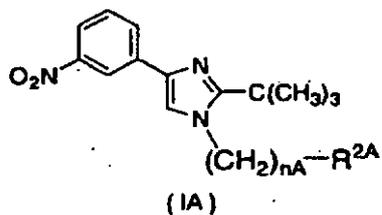


(IA)

5

Ej. n°	Compuesto n°	R <sup>1A</sup>	Ej. n°	Compuesto n°	R <sup>1A</sup>
36	36		37	37	
38	38				

Tabla 5



(IA)

10

Ej. n°	Compuesto n°	nA	R <sup>2A</sup>	Ej. n°	Compuesto n°	nA	R <sup>2A</sup>
--------	--------------	----	-----------------	--------	--------------	----	-----------------

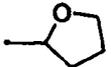
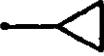
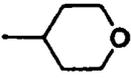
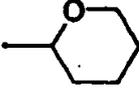
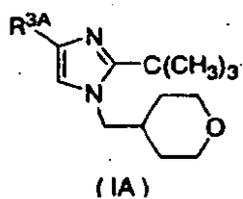
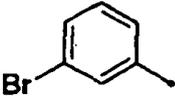
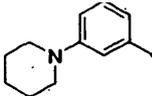
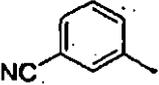
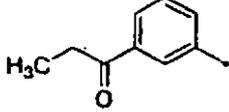
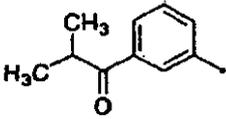
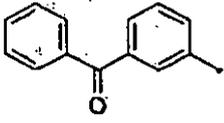
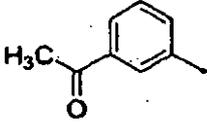
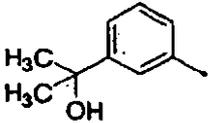
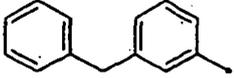
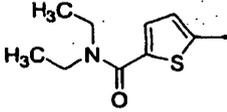
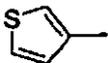
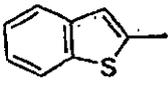
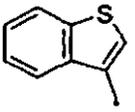
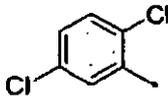
Ej. n°	Compuesto n°	nA	R <sup>2A</sup>	Ej. n°	Compuesto n°	nA	R <sup>2A</sup>
39	39	1		40	40	1	
41	41	2		42	42	1	

Tabla 6



Ej. n°	Compuesto n°	R <sup>3A</sup>	Ej. n°	Compuesto n°	R <sup>3A</sup>
43	43		44	44	
45	45		46	46	
47	47		48	48	
49	49		50	50	
51	51		52	52	
53	53		54	54	
55	55		56	56	

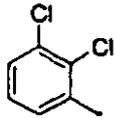
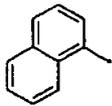
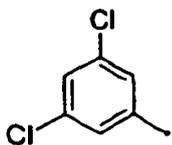
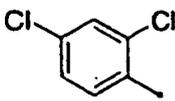
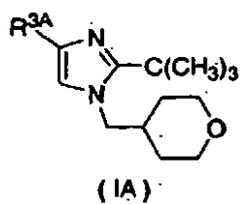
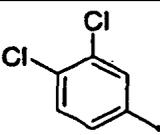
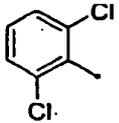
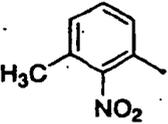
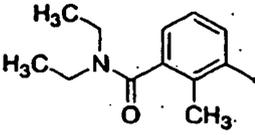
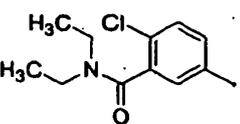
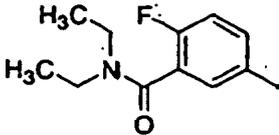
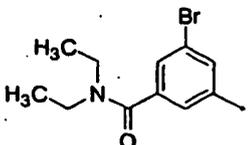
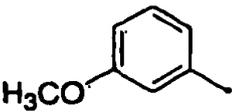
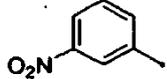
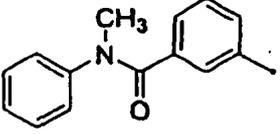
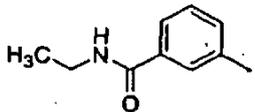
57	57		58	58	
59	59		60	60	

Tabla 7



Ej. n°	Compuesto n°	R <sup>3A</sup>	Ej. n°	Compuesto n°	R <sup>3A</sup>
61	61		62	62	
63	63		64	64	
65	65		66	66	
67	67		68	68	
69	69		70	70	
71	71		72	72	

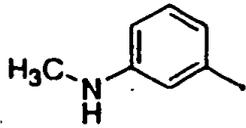
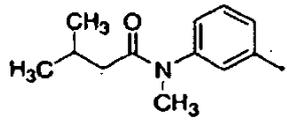
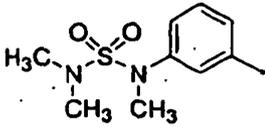
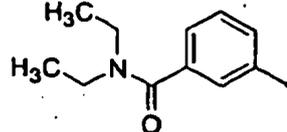
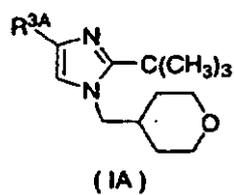
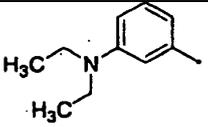
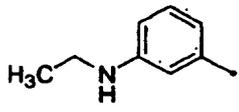
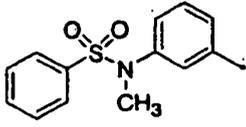
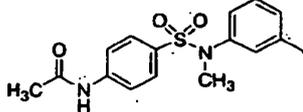
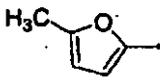
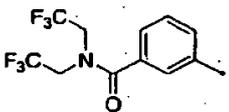
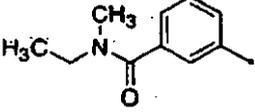
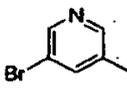
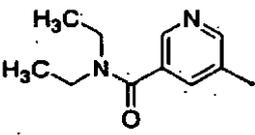
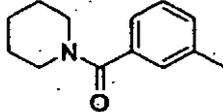
Ej. n°	Compuesto n°	R <sup>3A</sup>	Ej. n°	Compuesto n°	R <sup>3A</sup>
73	73		74	74	
75	75		76	76	

Tabla 8



Ej. n°	Compuesto n°	R <sup>3A</sup>	Ej. n°	Compuesto n°	R <sup>3A</sup>
77	77		78	78	
79	79		80	80	
81	81		82	82	
83	83		84	84	
85	85		86	86	

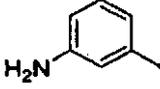
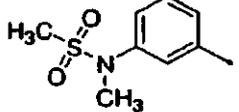
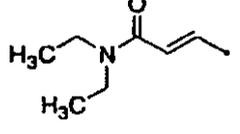
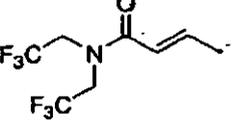
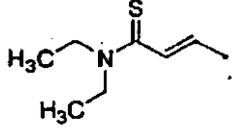
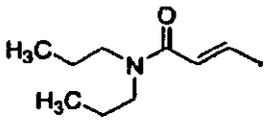
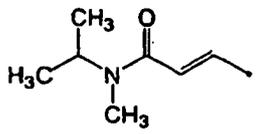
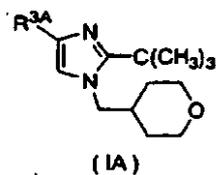
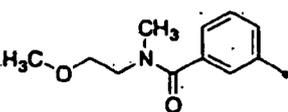
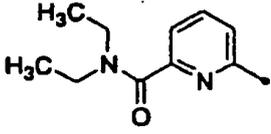
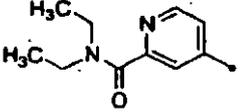
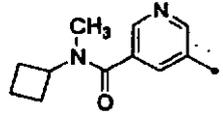
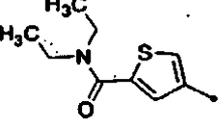
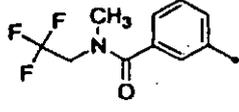
87	87		88	88	
89	89		90	90	
91	91		92	92	
93	93				

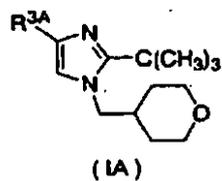
Tabla 9



Ej. nº	Compuesto nº	R <sup>3A</sup>	Ej. nº	Compuesto nº	R <sup>3A</sup>
94	94		95	95	
96	96		97	97	
98	98		99	99	

Ej. nº	Compuesto nº	R <sup>3A</sup>	Ej. nº	Compuesto nº	R <sup>3A</sup>
100	100		101	101	
102	102		103	103	
104	104		105	105	
106	106		107	107	

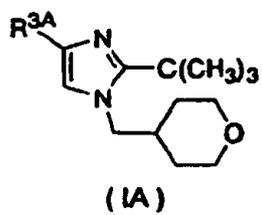
Tabla 10



Ej. nº	Compuesto nº	R <sup>3A</sup>	Ej. nº	Compuesto nº	R <sup>3A</sup>
108	108		109	109	
110	110		111	111	
112	112		113	113	

Ej. nº	Compuesto nº	R <sup>3A</sup>	Ej. nº	Compuesto nº	R <sup>3A</sup>
114	114		115	115	
116	116		117	117	
118	118		119	119	
120	120		121	121	

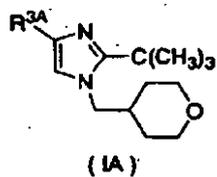
Tabla 11



Ej. nº	Compuesto nº	R <sup>3A</sup>	Ej. nº	Compuesto nº	R <sup>3A</sup>
122	122		123	123	
124	124		125	125	

Ej. nº	Compuesto nº	R <sup>3A</sup>	Ej. nº	Compuesto nº	R <sup>3A</sup>
126	126		127	127	
128	128		129	129	
130	130		131	131	
132	132		133	133	

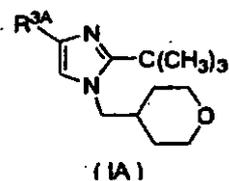
Tabla 12



Ej. nº	Compuesto nº	R <sup>3A</sup>	Ej. nº	Compuesto nº	R <sup>3A</sup>
134	134		135	135	
136	136		137	137	
138	138		139	139	

Ej. n°	Compuesto n°	R <sup>3A</sup>	Ej. n°	Compuesto n°	R <sup>3A</sup>
140	140		141	141	
142	142		143	143	
144	144		145	145	

Tabla 13



Ej. n°	Compuesto n°	R <sup>3A</sup>	Ej. n°	Compuesto n°	R <sup>3A</sup>
146	146		147	147	
148	148		149	149	
150	150		151	151	
152	152		153	153	

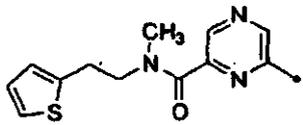
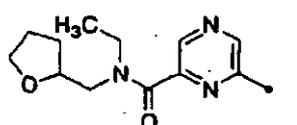
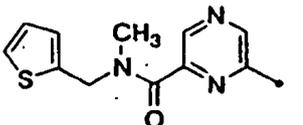
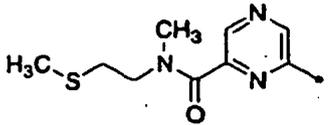
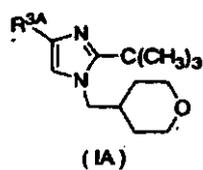
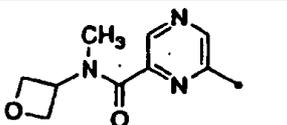
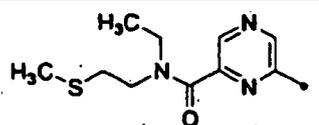
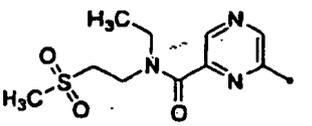
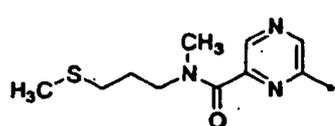
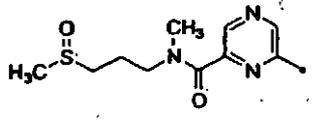
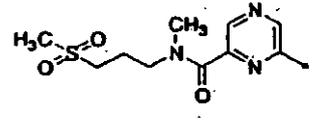
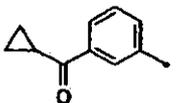
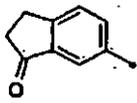
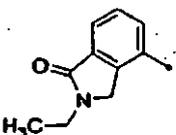
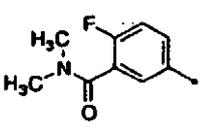
Ej. n°	Compuesto n°	R <sup>3A</sup>	Ej. n°	Compuesto n°	R <sup>3A</sup>
154	154		155	155	
156	156		157	157	

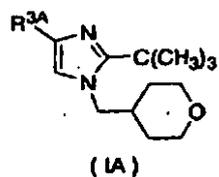
Tabla 14



Compuesto n°	R <sup>3A</sup>	Ej. n°	Compuesto n°	R <sup>3A</sup>
158		159	159	
160		161	161	
162		163	163	
164		165	165	
166		167	167	

Compuesto n°	R <sup>3A</sup>	Ej. n°	Compuesto n°	R <sup>3A</sup>
168		169	169'	

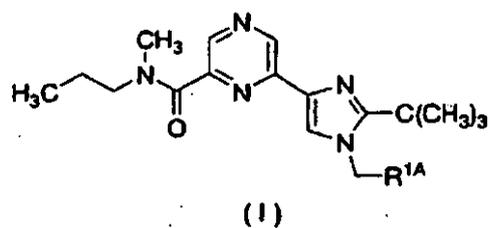
Tabla 15



Ej. n°	Compuesto n°	R <sup>3A</sup>	Ej. n°	Compuesto n°	R <sup>3A</sup>
170	170		171	171	
172	172		173	173	
174	174		175	175	

5

Tabla 16



Ej. n°	Compuesto n°	R <sup>1A</sup>	Ej. n°	Compuesto n°	R <sup>1A</sup>
--------	--------------	-----------------	--------	--------------	-----------------

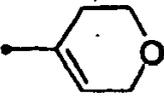
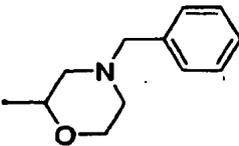
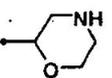
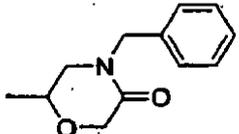
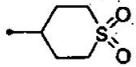
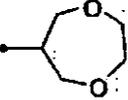
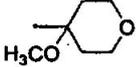
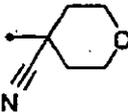
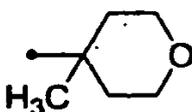
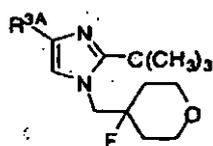
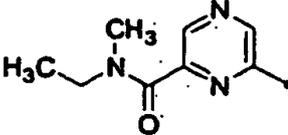
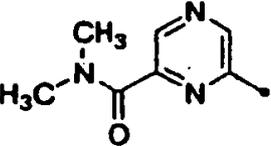
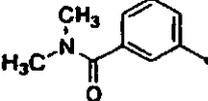
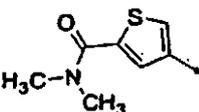
Ej. n°	Compuesto n°	R <sup>1A</sup>	Ej. n°	Compuesto n°	R <sup>1A</sup>
176	176		177	177	
178	178		179	179	
180	180		181	181	
182	182		183	183	
184	184				

Tabla 17



(IA)

Ej. n°	Compuesto n°	R <sup>3A</sup>	Ej. n°	Compuesto n°	R <sup>3A</sup>
185	185		186	186	
187	187		188	188	

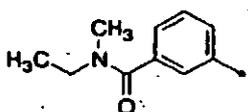
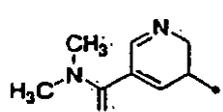
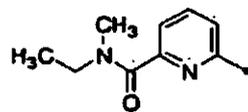
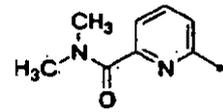
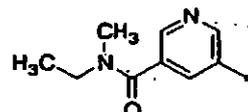
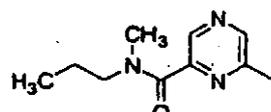
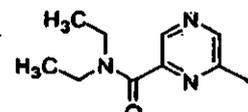
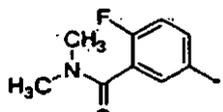
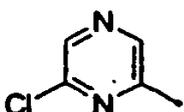
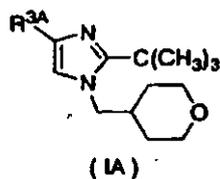
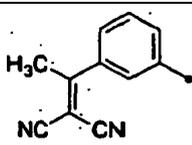
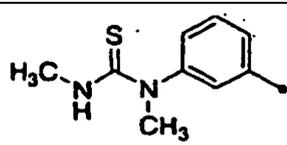
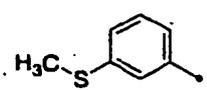
Ej. n°	Compuesto n°	R <sup>3A</sup>	Ej. n°	Compuesto n°	R <sup>3A</sup>
189	189		190	190	
191	191		192	192	
193	193		194	194	
195	195		196	196	
197	197				

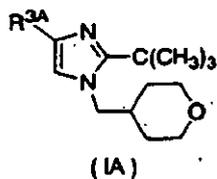
Tabla 18



Ej. n°	Compuesto n°	R <sup>3A</sup>	Ej. n°	Compuesto n°	R <sup>3A</sup>
198	198		199	199	
200	200		201	201	

Ej. n°	Compuesto n°	R <sup>3A</sup>	Ej. n°	Compuesto n°	R <sup>3A</sup>
202	202		203	203	
204	204		205	205	
206	206		207	207	
208	208				

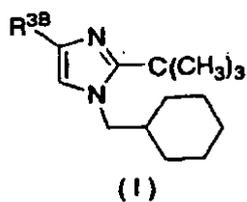
Tabla 19



Ej. n°	Compuesto n°	R <sup>3A</sup>	Ej. n°	Compuesto n°	R <sup>3A</sup>
209	209		210	210	
211	211		212	212	
213	213		214	214	

Ej. n°	Compuesto n°	R <sup>3A</sup>	Ej. n°	Compuesto n°	R <sup>3A</sup>
215	215		216	216	
217	217		218	218	

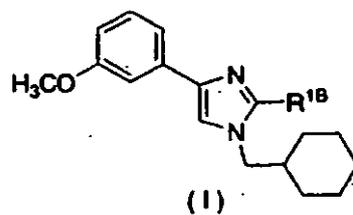
Tabla 20



Ref. n°	Compuesto n°	R <sup>3B</sup>	Ref. n°	Compuesto n°	R <sup>3B</sup>
1	a		2	b	
3	c		4	d	
5	e		6	f	

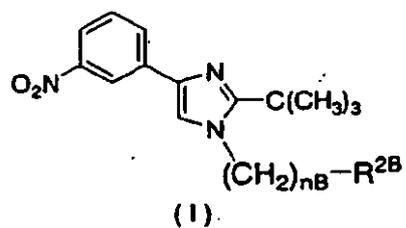
5

Tabla 21



Ref. nº	Compuesto nº	R <sup>1B</sup>	Ref. nº	Compuesto nº	R <sup>1B</sup>
7	g		8	h	
9	i		10	j	

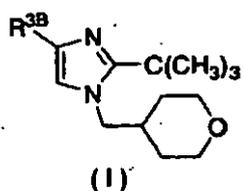
Tabla 22



Ref. nº	Compuesto nº	nB	R <sup>2B</sup>	Ref. nº	Compuesto nº	nB	R <sup>2B</sup>
11	k	1		12	l	1	

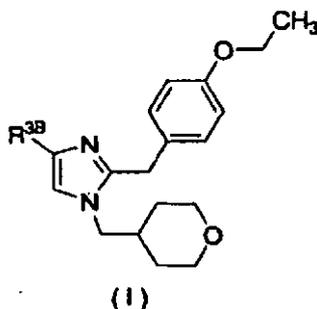
5

Tabla 23



Ref. nº	Compuesto nº	R <sup>3B</sup>	Ref. nº	Compuesto nº	R <sup>3B</sup>
13	m		14	n	

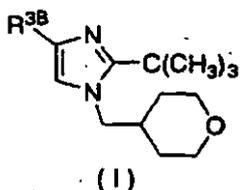
Tabla 24



Ref. nº	Compuesto nº	R <sup>3B</sup>	Ref. nº	Compuesto nº	R <sup>3B</sup>
15	o		16	p	
17	q		18	r	

5

Tabla 25



Ref. nº	Compuesto nº	R <sup>3B</sup>	Ref. nº	Compuesto nº	R <sup>3B</sup>
19	s		20	t	
25	y				

10 Subsiguientemente, las actividades farmacológicas de algunos Compuestos (I) típicos se describirán específicamente con referencia a los Ejemplos de ensayo.

**Ejemplo 1 de ensayo: Actividades de unión a receptores de cannabinoides CB1 y CB2 (experimento de unión de [<sup>3</sup>H]CP55940)**

15 Se llevó a cabo un ensayo según el método de Hillard *et al.* [The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, vol. 289, p. 1427 (1999)]. Una muestra de membrana de prosencéfalo de rata y una muestra de membrana de bazo de rata se prepararon y se usaron en un experimento de unión para un receptor CB1 y un

experimento de unión para un receptor CB2, respectivamente. La muestra de membrana (prosencéfalo: concentración final de 0,5 mg de proteína/ml, bazo: concentración final de 2 mg de proteína/ml) se incubó junto con un compuesto de ensayo y [<sup>3</sup>H]CP55940 (fabricado por PerkinElmer) ((-)-cis-3-[2-hidroxi-[3,5-<sup>3</sup>H]-4-(1,1-dimetilheptil)fenil]-trans-4-(3-hidroxipropil)ciclohexanol)) (concentración final: 0,5 nmoles/l) en un tampón de ensayo (50 mmoles/l de tampón de Tris-HCl (pH 7,4), 1 mmol/l de EDTA y 3 mmoles/l de MgCl<sub>2</sub>) que contiene 0,1% de seroalbúmina bovina, a 25°C durante 1 hora, y la mezcla resultante se filtró usando un filtro de vidrio GF/C (fabricado por Whatman) tratado con 1% de polietilimimina. Después de que el filtro de vidrio se lavó con el tampón de ensayo que contiene 0,2% de seroalbúmina bovina, se midió la radioactividad en el filtro de vidrio usando un contador de centelleo de líquidos (TRI-CARB 2700TR, fabricado por Packard). La cantidad de unión en presencia de 10 μmoles/l de WIN-55215-2 (fabricado por Tocris) ((R)-(+)-[2,3-dihidro-5-metil-3-(4-morfolinilmetil)pirrol[1,2,3-de]-1,4-benzoxazin-6-il]-1-naftalenilmetanona) se consideró que era una cantidad de unión no específica, y una diferencia entre la cantidad de unión total y la cantidad de unión no específica se consideró que era una cantidad de unión específica. Se obtuvo la concentración inhibitoria del 50% (valor IC<sub>50</sub>) del compuesto de ensayo frente a la unión específica, y se calculó el valor K<sub>i</sub> de la sustancia de ensayo a partir de la concentración inhibitoria del 50% y del valor K<sub>d</sub> de la unión de [<sup>3</sup>H]CP55940.

Como resultado, los Compuestos 28, 32, 42, 47, 48, 49, 65, 66, 70, 72, 76, 77, 82, 83, 84, 85, 90, 92, 102, 133, 143, 144, 146, 153, 185, 186, 187, 188, 204, 205, 206, 207, 208, o, p, y q tuvieron un valor K<sub>i</sub> frente al receptor CB2 menor que 1 μmol/l. Se confirmó que el Compuesto (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tiene una afinidad por el receptor CB2. Además, el valor K<sub>i</sub> del Compuesto (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, frente al receptor CB2, mostró un valor más pequeño que su valor K<sub>i</sub> frente al receptor CB1. Esto es, el Compuesto (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, mostró una afinidad selectiva por el receptor CB2.

#### **Ejemplo 2 de ensayo: Experimento de unión de GTPγS vía el receptor CB2 humano**

Se llevó a cabo un ensayo según el método de Hillard *et al.* [The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, vol. 289, p. 1427 (1999)]. En cuanto a una muestra de membrana, se preparó y se usó una fracción de membrana a partir de células CHO-K1 en las que se expresó de forma estable un receptor CB2 humano [Nature, vol. 365, p. 61-65 (1993)]. La muestra de membrana (concentración final: 40 μg de proteína/ml) se incubó junto con un compuesto de ensayo y [<sup>35</sup>S]GTPγS (fabricado por PerkinElmer) (concentración final: 0,05 nmoles/l) en un tampón de ensayo (50 mmoles/l de tampón Tris-HCl (pH 7,4), 100 mmoles/l de NaCl, 1 mmol/l de EDTA, 3 mmoles/l de MgCl<sub>2</sub>, y 0,1% de seroalbúmina bovina) que contiene 20 μmoles/l de guanosina 5'-difosfato (GDP) a 30°C durante 1 hora, y la mezcla resultante se filtró usando un filtro de vidrio GF/B (fabricado por Whatman). Después de que el filtro de vidrio se lavó con el tampón de ensayo, se midió la radioactividad en el filtro de vidrio usando un contador de centelleo de líquidos (TRI-CARB 2700TR, fabricado por Packard). La cantidad de unión en presencia de 10 μmoles/l de GTPγS se consideró que era una cantidad de unión no específica, y una diferencia entre la cantidad de unión total y la cantidad de unión no específica se consideró que era una cantidad de unión específica. La relación de incremento en la cantidad de unión específica en presencia del compuesto de ensayo a la cantidad de unión específica en ausencia del compuesto de ensayo se consideró que era una actividad agonista del compuesto de ensayo. La concentración del compuesto de ensayo que produce 50% del efecto máximo (valor EC<sub>50</sub>) se calculó llevando a cabo un análisis de regresión no lineal usando los datos de respuesta frente a la concentración. El porcentaje del efecto máximo de compuesto de ensayo (valor E<sub>max</sub>) se calculó considerando el efecto máximo de CP55940 (fabricado por Tocris), medido al mismo tiempo como 100%.

Los Compuestos 42, 38, 48, 49, 65, 66, 70, 72, 76, 77, 82, 83, 85, 102, 143, 144, 146, 153, 185, 186, 204, 205, 206 y 208 tuvieron un valor EC<sub>50</sub> menor que 1 μmol/l, y un valor E<sub>max</sub> de más de 30%. Se confirmó que estos compuestos tienen una actividad agonista frente al receptor CB2. Esto es, se consideró que el Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tiene una actividad agonista frente al receptor CB2.

A partir de los resultados anteriores, se demostró que el Compuesto (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tiene una afinidad elevada por el receptor CB2, y es útil como agonista del receptor CB2. En consecuencia, se consideró que el Compuesto (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es útil como un agente terapéutico y/o preventivo para una enfermedad asociada con un receptor CB2.

Se ha sabido muy bien que los agonistas del receptor CB2 son efectivos como agentes antiinflamatorios [Nature, vol. 365, p. 61 (1993); British Journal of Pharmacology, vol. 139, p. 775 (2003)] o agentes terapéuticos para enfermedades tales como dolor [Pain, vol. 93, p. 239 (2001); Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America, vol. 102, p. 3093 (2005); European Journal of Neuroscience, vol. 17, p. 2750 (2003); European Journal of Neuroscience, vol. 22, p. 371 (2005); European Journal of Neuroscience, vol. 23, p. 1530 (2006)], prurito (documentos WO 2002/065997; WO 2003/035109; WO 2003/070277; WO 2006/046778), u osteoporosis [Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America, vol. 103, p. 696 (2006)]. En consecuencia, se consideró que el Compuesto (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es útil como un agente terapéutico y/o preventivo para dolores (tales como dolor neuropático, neuralgia trigeminal, dolor diabético, neuralgia postherpética, lumbalgia neuropática, dolor relacionado con VIH, fibromialgia, dolor por cáncer, dolor inflamatorio, dolor agudo, dolor crónico, dolor post-quirúrgico, dolor agudo tras la extracción de un diente, artromialgia crónica, dolor nocivo, dolor psicogénico, y dolor menstrual), migraña, prurito, inflamación, alergias, inmunodeficiencia, enfermedades autoinmunitarias, artritis reumatoide crónica, osteoartritis, enfermedad inflamatoria

del intestino, síndrome de intestino irritable, esclerosis múltiple, asma (tal como infiltración de células inflamatorias de las vías respiratorias, hipersensibilidad de las vías respiratorias, broncoconstricción, e hipersecreción de moco), neumopatía obstructiva crónica, enfisema, fibrosis pulmonar, tos, rinitis alérgica, dermatitis, dermatitis atópica, arteriosclerosis, glaucoma, anorexia, osteoporosis, o similar.

### 5 **Ejemplo 3 de ensayo: Efecto analgésico de los compuestos en ratas con lesión de nervio por constricción crónica**

Se produjeron ratas con lesión de nervio por constricción crónica modificando parcialmente el método de Mosconi y Kruger *et al.* (Pain, vol. 64, p. 37-57 (1996)).

10 Para los experimentos, se usaron ratas macho Crl:CD(SD). Con anestesia con pentobarbital, se exfolió el nervio ciático de la extremidad posterior izquierda de la rata, y la región exfoliada se envolvió con un tubo de polietileno (nombre comercial: Intramedic, tamaño: PE-60, fabricado por Becton Dickinson and Company) de 2 mm de longitud. En los días 14 a 21 después de la cirugía, las ratas se colocaron en una jaula conectada acrílica con un suelo de malla de alambra (900 mm (longitud) x 210 mm (profundidad) x 140 mm (altura)) que consiste en 4 jaulas conectadas en una fila, y se dejó que se aclimasen al entorno durante al menos 20 minutos, y después se evaluó el dolor.

15 Se usó el filamento de von Frey (nombre comercial: evaluador sensorial del ensayo de tacto, número de modelo: modelo 58011, fabricado por Muromachi Kikai) para evaluar el dolor, y los resultados se calcularon como un umbral de dolor. Esto es, usando un filamento de von Frey de diferente intensidad de estímulo, se proporcionó estimulación a la superficie plantar del lado lesionado de las ratas con lesión del nervio por constricción crónica, y se obtuvo la intensidad del estímulo para provocar una respuesta de retirada de la pata. Después, el umbral de dolor de 50% (umbral de retirada de la pata) (g) se calculó mediante el método de arriba-abajo de Dixon [Annual Review of Pharmacology and Toxicology, vol. 20, p. 441-462 (1980)]. Dicho sea de paso, una rata normal mostró el umbral de dolor de 50% de 10 a 12 g de media.

20 En la evaluación del compuesto de ensayo, se usaron ratas con un umbral de dolor de 50% menor que 4 g, y el compuesto de ensayo se disolvió en una disolución acuosa al 0,5% de metilcelulosa, y se administró oralmente a una dosis de 5 ml/kg. Una hora después de la administración, se midió el umbral de dolor usando los filamentos de von Frey.

25 Como resultados, los Compuestos 65, 66, 70, 76, 83, 85, 102, 133, 143, 144, 146, 153, 185, 186, 187, 188, 204, 205, 206, 207 y 208 aumentaron significativamente el umbral de dolor a una dosis de 50 mg/kg o menos. Esto es, se confirmó que estos compuestos tienen un efecto preventivo y/o terapéutico sobre el dolor.

30 En consecuencia, se confirmó que el Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es útil como un agente terapéutico y/o preventivo para el dolor, y es útil como un agente terapéutico y/o preventivo para el dolor tal como dolor neuropático, neuralgia trigeminal, dolor diabético, neuralgia postherpética, lumbalgia neuropática, dolor relacionado con VIH, fibromialgia, dolor por cáncer, o dolor inflamatorio.

35 El Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se puede administrar solo como tal. Sin embargo, habitualmente, el Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se proporciona preferiblemente como diversas preparaciones farmacéuticas. Además, tales preparaciones farmacéuticas se han de usar en animales o seres humanos.

40 Las preparaciones farmacéuticas según la presente invención pueden contener el Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo solo, como un ingrediente activo, o una mezcla del mismo con un ingrediente activo opcional para otro tratamiento. Además, estas preparaciones farmacéuticas se preparan mezclando el ingrediente activo con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables (tales como un diluyente, un disolvente y un excipiente), y sometiendo después la mezcla a cualquier método bien conocido en el campo técnico de farmacia.

45 En cuanto a la vía de administración, se prefiere seleccionar la vía más efectiva de administración en el tratamiento. Los ejemplos de la vía de administración incluyen una administración oral y una administración parenteral, tal como una administración intravenosa.

En cuanto a la forma de dosificación, por ejemplo, se incluyen comprimidos, inyecciones, y similares.

50 Por ejemplo, el comprimido adecuado para la administración oral se puede preparar con un excipiente tal como lactosa, un agente disgregante tal como almidón, un lubricante tal como estearato de magnesio, un aglutinante tal como hidroxipropilcelulosa, o similar.

Por ejemplo, la inyección adecuada para administración parenteral se puede preparar con un diluyente o un disolvente, tal como una disolución de salmuera, una disolución de glucosa, una mezcla de disolución de salmuera y de glucosa, o similar.

Las dosis y las frecuencias de administración del Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo pueden variar dependiendo de la forma de dosificación, edad y peso corporal de un paciente, naturaleza y gravedad del síntoma a tratar, y similar. Sin embargo, en la administración oral, en general, se administra una dosis de 0,01 a 1000 mg, preferiblemente 0,05 a 100 mg, a un paciente adulto una o varias veces al día. En la administración parenteral tal como la administración intravenosa, se administra una dosis de 0,001 a 1000 mg, preferiblemente 0,01 a 100 mg, a un paciente adulto una vez o varias veces al día. Sin embargo, estas dosis y frecuencias de administración varían dependiendo de las diversas afecciones descritas anteriormente.

En lo sucesivo, la invención se describirá más específicamente con referencia a los Ejemplos y Ejemplos de Referencia; sin embargo, el alcance de la invención no está limitado a estos ejemplos.

Un espectro de resonancia magnética nuclear de protón (RMN <sup>1</sup>H), usado en los Ejemplos y Ejemplos de Referencia, se midió a 270 MHz o 300 MHz, y el protón intercambiable puede no observarse claramente en algunos casos, dependiendo de los compuestos y condiciones de medida. Además, para las descripciones de la multiplicidad de las señales, se usan las aplicadas generalmente, y el símbolo "br" representa una señal ancha aparente.

### Ejemplo 1

#### 3-(2-terc-Butil-1-ciclohexilmetil-1H-imidazol-4-il)benzonitrilo (Compuesto 1)

En una atmósfera de nitrógeno, se disolvió ciclohexanometilamina (1,04 ml, 8,03 mmoles) en THF (15 ml), y se le añadió diisopropiletilamina (2,8 ml, 16,06 mmoles) a -20°C, y después se le añadió lentamente, gota a gota, una disolución obtenida disolviendo 3-(2-bromoacetil)benzonitrilo (1,50 g, 6,69 mmoles) en THF (5 ml). Después de que la mezcla se agitó durante 1 hora bajo enfriamiento con hielo, se le añadió cloruro de pivaloilo (2,03 ml, 16,46 mmoles), y la mezcla se agitó adicionalmente durante 1 hora. Se añadió agua a la mezcla, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. Al residuo, se añadió trifluoroacetato de amonio (2,70 g, 23,7 mmoles) en una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a 140°C durante 15 minutos. Después de que la mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadieron agua y una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 99/1 hasta 25/5) para dar el compuesto 1 del título (745 mg, 2,31 mmoles, rendimiento: 35%).

RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 8,07-8,03 (m, 1H), 7,97 (dt, J = 6,7, 2,1 Hz, 1H), 7,46-7,38 (m, 2H), 7,17 (s, 1H), 3,87 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 1,85-1,70 (m, 6H), 1,47 (s, 9H), 1,28-1,20 (m, 3H), 1,08-1,00 (m, 2H). Masas (m/e): 322 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 2

#### 3-(2-terc-Butil-1-ciclohexilmetil-1H-imidazol-4-il)-N-etilbenzamida (Compuesto 2)

El Compuesto a (102 mg, 0,3 mmoles) obtenido en el ejemplo 1 de referencia se disolvió en DMF (1,0 ml), y se le añadieron una disolución acuosa de etilamina al 70% (36 µl, 0,45 mmoles), hidrocioruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (WS-CH-Cl) (86 mg, 0,45 mmoles), y hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (HOBt·H<sub>2</sub>O) (69 mg, 0,45 mmoles), y después la mezcla se agitó a 60°C durante 2 horas. Después de que la mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 50/50 hasta 10/90) para dar el compuesto 2 del título (67 mg, 0,18 mmoles, rendimiento: 60%).

RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 8,13 (s, 1H), 7,88 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,39 (brs, 1H), 3,86 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 3,50 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 1,84-1,63 (m, 6H), 1,47 (s, 9H), 1,27-1,20 (m, 6H), 1,06-0,96 (m, 2H). Masas (m/e): 368 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 3

#### 2-terc-Butil-1-ciclohexilmetil-4-(3-tolil)-1H-imidazol (Compuesto 3)

El compuesto 3 del título (67 mg, 0,22 mmoles, rendimiento: 10%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1, usando 2-bromo-3'-metilacetofenona obtenida mediante el método descrito en Bull. Chem. Soc. Jpn. Vol. 60, p. 1159 (1987) en lugar de 3-(2-bromoacetil)benzonitrilo.

RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 7,61 (s, 1H), 7,52 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,21 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,00 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,85 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,79-1,70 (m, 6H), 1,47 (s, 9H), 1,26-0,98 (m, 5H). Masas (m/e): 311 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 4

#### 2-(2-terc-Butil-1-ciclohexilmetil-1H-imidazol-4-il)-piridina (Compuesto 4)

El compuesto 4 del título (11 mg, 0,04 mmoles, rendimiento: 2%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1, usando hidrobromuro de 2-(bromoacetil)piridina en lugar de 3-(2-bromoacetil)benzonitrilo.

RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 8,51-8,50 (m, 1H), 7,98 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,69-7,65 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,08-7,04 (m, 1H), 3,87 (d, J=6,5 Hz, 2H), 1,92-1,75 (m, 6H), 1,48 (s, 9H), 1,31-0,92 (m, 5H). Masas (m/e): 298 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 5 Ejemplo 5

##### 2-terc-Butil-1-ciclohexilmetil-4-(2-metoxifenil)-1H-imidazol (Compuesto 5)

El compuesto 5 del título (35 mg, 0,11 mmoles, rendimiento: 4%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1, usando 2-bromo-2'-metoxiacetofenona en lugar de 3-(2-bromoacetil)benzonitrilo. RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 8,25-8,22 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,18-7,13 (m, 1H), 7,04-6,99 (m, 1H), 6,92-6,89 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,86 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 1,82-1,67 (m, 6H), 1,47 (s, 9H), 1,31-0,95 (m, 5H). Masas (m/e): 327 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 6

##### 2-terc-Butil-1-ciclohexilmetil-4-(3-metoxifenil)-1H-imidazol (Compuesto 6)

El compuesto 6 del título (175 mg, 0,54 mmoles, rendimiento: 21%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1, usando 2-bromo-3-metoxiacetofenona en lugar de 3-(2-bromoacetil)benzonitrilo. RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 7,36-7,31 (m, 2H), 7,26-7,21 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 6,75-6,72 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,84 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 1,79-1,71 (m, 6H), 1,47 (s, 9H), 1,26-1,02 (m, 5H). Masas (m/e): 321 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 7

##### 2-terc-Butil-1-ciclohexilmetil-4-(4-metoxifenil)-1H-imidazol (Compuesto 7)

El compuesto 7 del título (0,14 g, 0,42 mmoles, rendimiento: 17%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1, usando 2-bromo-4'-metoxiacetofenona en lugar de 3-(2-bromoacetil)benzonitrilo. RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 7,68 (dt, J = 9,4, 2,4 Hz, 2H), 7,01 (s, 1H), 6,88 (dt, J = 9,4, 2,4 Hz, 2H); 3,84 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 1,81-1,72 (m, 6H), 1,47 (s, 9H), 1,29-1,18 (m, 3H), 1,06-0,95 (m, 2H). Masas (m/e): 327 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 8

##### 4-(4-Bromofenil)-2-terc-butil-1-ciclohexilmetil-1H-imidazol (Compuesto 8)

El compuesto 8 del título (2,71 g, 7,22 mmoles, rendimiento: 50%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1, usando bromuro de 4-bromofenacilo en lugar de 3-(2-bromoacetil)benzonitrilo: RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 7,67-7,66 (m, 2H), 7,47-7,41 (m, 2H), 7,11 (s, 1H), 3,85 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 1,89-1,68 (m, 6H), 1,46 (s, 9H), 1,31-0,91 (m, 5H). Masas (m/e): 375, 377 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 9

##### 30 4-(2-terc-Butil-1-ciclohexilmetil-1H-imidazol-4-il)-N,N-dietilbenzamida (Compuesto 9)

El compuesto c (51 mg, 0,15 mmoles), obtenido en el ejemplo 3 de referencia, se disolvió en DMF (1,0 ml), y se le añadieron dietilamina (30 µl, 0,29 mmoles), WSC·HCl (59 mg, 0,31 mmoles), y HOBt·H<sub>2</sub>O (50 mg, 0,33 mmoles), y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla se añadió una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 70/30), y los cristales brutos obtenidos se resuspendieron en hexano para dar el compuesto 9 del título (47 mg, 0,12 mmoles, rendimiento: 80%).

RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 7,81-7,75 (m, 2H), 7,37-7,31 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 3,86 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 3,41 (br, 4H), 1,90-1,66 (m, 6H), 1,47 (s, 9H), 1,34-0,92 (m, 11H). Masas (m/e): 396 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 10

##### 4-(2-terc-Butil-1-ciclohexilmetil-1H-imidazol-4-il)fenil]-piperidin-1-il-metanona (Compuesto 10)

El compuesto 10 del título (47 mg, 0,12 mmoles, rendimiento: 79%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 9, usando piperidina en lugar de dietilamina.

RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 7,81-7,75 (m, 2H), 7,40-7,34 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 3,86 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 3,79-3,24 (br, 4H), 1,90-1,48 (m, 12H), 1,47 (s, 9H), 1,30-0,92 (m, 5H). Masas (m/e): 408 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 11****[4-(2-terc-Butil-1-ciclohexilmetil-1H-imidazol-4-il)fenil]-morfolin-4-il-metanona (Compuesto 11)**

El compuesto 11 del título (51 mg, 0,12 mmoles, rendimiento: 84%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 9, usando morfolina en lugar de dietilamina.

- 5 RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 7,85-7,78 (m, 2H), 7,43-7,36 (m, 2H), 7,17 (s, 1H), 3,86 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 3,79-3,43 (m, 8H), 1,92-1,68 (m, 6H), 1,47 (s, 9H), 1,35-0,92 (m, 5H). Masas (m/e): 410 (H+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 12****[4-(2-terc-Butil-1-ciclohexilmetil-1H-imidazol-4-il)fenil]-(4-metilpiperazin-1-il)metanona (Compuesto 12)**

- 10 El compuesto 12 del título (52 mg, 0,12 mmoles, rendimiento: 84%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 9, usando 1-metilpiperazina en lugar de dietilamina.

RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 7,78 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,13 (s, 1H), 3,86 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 3,86 (br, 4H), 3,62 (br, 4H), 2,31 (s, 3H), 1,91-1,66 (m, 6H), 1,47 (s, 9H), 1,36-0,90 (m, 5H). Masas (m/e): 423 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 13****[4-(2-terc-Butil-1-ciclohexilmetil-1H-imidazol-4-il)fenil]-piperazin-1-ilmetanona (Compuesto 13)**

- 15 El compuesto 13 del título (21 mg, 0,051 mmoles, rendimiento: 54%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 9, usando piperazina en lugar de dietilamina.

RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 7,82-7,75 (m, 2H), 7,41-7,30 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 3,86 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 3,57 (br, 4H), 2,91-2,81 (m, 4H), 1,91-1,71 (m, 6H), 1,47 (s, 9H), 1,34-0,93 (m, 5H). Masas (m/e): 409 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 14**

- 20 **[4-(2-terc-Butil-1-ciclohexilmetil-1H-imidazol-4-il)fenil]-(4-fenilpiperazin-1-il)metanona (Compuesto 14)**

El compuesto 14 del título (60 mg, 0,13 mmoles, rendimiento: 84%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 9, usando 1-fenilpiperazina en lugar de dietilamina.

- 25 RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 7,85-7,79 (m, 2H), 7,46-7,40 (m, 2H), 7,33-7,24 (m, 2H), 7,17 (s, 1H), 6,98-6,86 (m, 3H), 3,87 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 3,72 (br, 4H), 3,18 (br, 4H), 1,89-1,63 (m, 6H), 1,47 (s, 9H), 1,34-0,91 (m, 5H). Masas (m/e): 485 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 15****[4-(2-terc-Butil-1-ciclohexilmetil-1H-imidazol-4-il)fenil]metanol (Compuesto 15)**

- 30 El compuesto b (112 mg, 0,293 mmoles), obtenido en el ejemplo 2 de referencia, se disolvió en THF (1,5 ml), y se le añadió borohidruro de litio (20 mg, 0,92 mmoles), y después la mezcla se agitó toda la noche a temperatura ambiente. A la mezcla se añadió una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 50/50) para dar el compuesto 15 del título (96 mg, 0,29 mmoles, rendimiento: cuantitativo).

- 35 RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 7,78-7,72 (m, 2H), 7,35-7,24 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 4,67 (brs, 2H), 3,86 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 1,87-1,69 (m, 6H), 1,48 (s, 9H), 1,36-0,92 (m, 5H). Masas (m/e): 327 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 16****2-terc-Butil-4-(4-clorometilfenil)-1-ciclohexilmetil-1H-imidazol (Compuesto 16)**

- 40 El compuesto 15 (102 mg, 0,31 mmoles), obtenido en el Ejemplo 15, se disolvió en ácido clorhídrico concentrado (0,5 ml), y la mezcla se agitó a 50°C durante 1 hora. Después de que la mezcla se dejó enfriar hasta 0°C, se le añadió una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 90/10) para dar el compuesto 16 del título (35 mg, 0,10 mmoles, rendimiento: 33%).

- 45 RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 7,76-7,72 (m, 2H), 7,36-7,32 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,85 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 1,85-1,68 (m, 6H), 1,47 (s, 9H), 1,28-0,93 (m, 5H).

**Ejemplo 17****[4-(2-terc-Butil-1-ciclohexilmetil-1H-imidazol-4-il)encil]-dietilamina (Compuesto 17)**

El compuesto 16 (35 mg, 0,10 mmoles), obtenido en el Ejemplo 16, se disolvió en acetonitrilo (1,0 ml), y se le añadió dietilamina (53  $\mu$ l, 0,51 mmoles), y después la mezcla se puso a reflujo durante 1 hora. A la mezcla se añadió una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de capa fina preparativa (cloroformo/metanol = 80/20) para dar el compuesto 17 del título (39 mg, 0,10 mmoles, rendimiento: 98%)

RMN  $^1\text{H}$  (dppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,75-7,68 (m, 2H), 7,36-7,29 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 3,85 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 3,64 (s, 2H), 2,58 (q, J = 7,1 Hz, 4H), 1,87-1,69 (m, 6H), 1,47 (s, 9H), 1,36-0,92 (m, 11H). Masas (m/e): 382 (M+H) $^+$ .

**Ejemplo 18****4-(2-Bromofenil)-2-terc-butil-1-ciclohexilmetil-1H-imidazol (Compuesto 18)**

El compuesto 18 del título (1,22 g, 3,25 mmoles, rendimiento: 13%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 8, usando bromuro de 2-bromofenacilo en lugar de bromuro de 4-bromofenacilo. RMN  $^1\text{H}$  (dppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,13 (dd, J = 8,0, 1,8 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,56 (dd, J = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 7,36-7,28 (m, 1H), 7,06-6,98 (m, 1H), 3,88 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 1,86-1,66, (m, 6H), 1,47 (s, 9H), 1,30-0,93 (m, 5H). Masas (m/e): 375, 377 (M+H) $^+$ .

**Ejemplo 19****[2-(2-terc-Butil-1-ciclohexilmetil-1H-imidazol-4-il)fenil]metanol (Compuesto 19)**

El compuesto 19 del título (82 mg, 0,25 mmoles, rendimiento: 79%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 15, usando el Compuesto d obtenido en el Ejemplo 4 de referencia.

RMN  $^1\text{H}$  (dppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,68 (brs, 1H), 7,46 (dd, J = 7,4, 1,7 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 7,4, 1,7 Hz, 1H), 7,29-7,19 (m, 2H), 7,08 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,90 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 1,83-1,73 (m, 6H), 1,47 (s, 9H), 1,31-0,94 (m, 5H). Masas (m/e): 327 (M+H) $^+$ .

**Ejemplo 20****2-(2-terc-Butil-1-ciclohexilmetil-1H-imidazol-4-il)-N,N-dietilbenzamida (Compuesto 20)**

El compuesto 20 del título (80 mg, 0,20 mmoles, rendimiento: 97%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 9, usando el Compuesto e obtenido en el Ejemplo 5 de referencia.

RMN  $^1\text{H}$  (dppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,02-7,95 (m, 1H), 7,41-7,32 (m, 1H), 7,25-7,13 (m, 2H), 7,11 (s, 1H), 3,81 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 3,75-3,58 (m, 1H), 3,47-3,32 (m, 1H), 3,17-2,89 (m, 2H), 1,82-1,64 (m, 6H), 1,46 (s, 9H), 1,30-0,89 (m, 8H), 0,81 (t, J = 7,2 Hz, 3H). Masas (m/e): 396 (M+H) $^+$ .

**Ejemplo 21****4-(2-terc-Butil-1-ciclohexilmetil-1H-imidazol-4-il)-N,N-dimetilbenzamida (Compuesto 21).**

El compuesto 21 del título (91 mg, 0,25 mmoles, rendimiento: cuantitativo) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 9, usando el Compuesto e obtenido en el Ejemplo 5 de referencia e hidrocloreuro de dimetilamina.

RMN  $^1\text{H}$  (dppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,95-7,90 (m, 1H), 7,40-7,34 (m, 1H), 7,26-7,18 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 3,87 (dd, J = 13,9, 7,7 Hz, 1H), 3,77 (dd, J = 13,9, 7,7 Hz, 1H), 3,07 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 1,84-1,60 (m, 6H), 1,45 (s, 9H), 1,32-0,91 (m, 5H). Masas (m/e): 368 (M+H) $^+$ .

**Ejemplo 22****[2-(2-terc-Butil-1-ciclohexilmetil-1H-imidazol-4-il)encil]-dietilamina (Compuesto 22)**

El compuesto 22 del título (3,0 mg, 0,008 mmoles, rendimiento: 4%) se obtuvo de la misma manera que en los Ejemplos 16 y 17, usando el Compuesto 19 obtenido en el Ejemplo 19.

RMN  $^1\text{H}$  (dppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,86-7,78 (m, 1H), 7,60-7,51 (m, 1H), 7,35-7,26 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 4,35 (brs, 2H), 3,88 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 2,95 (brq, J = 6,9 Hz, 4H), 1,89-1,68 (m, 6H), 1,47 (s, 9H), 1,38-0,91 (m, 11H). Masas (m/e): 382 (M+H) $^+$ .

**Ejemplo 23****2-terc-Butil-1-ciclohexilmetil-4-(2-nitrofenil)-1H-imidazol (Compuesto 23)**

El compuesto 23 del título (8,4 mg, 0,025 mmoles, rendimiento: 29%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1, usando bromuro de 2-nitrofenacilo:

RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 8,01-7,92 (m, 1H), 7,60-7,46 (m, 2H), 7,34-7,25 (m, 1H), 7,09 (s, 1H), 3,84 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 1,84-1,62 (m, 6H), 1,44 (s, 9H), 1,34-0,87 (m, 5H). Masas (m/e): 342 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 5 **Ejemplo 24**

##### **2-terc-Butil-1-ciclohexilmetil-4-(2-toli)-1H-imidazol (Compuesto 24)**

El compuesto 24 del título (76 mg, 0,24 mmoles, rendimiento: 21%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 8, usando bromuro de 2-metilfenacilo en lugar de bromuro de 4-bromofenacilo. RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 7,87-7,81 (m, 1H), 7,23-7,08 (m, 3H), 6,94 (s, 1H), 3,87 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,85-1,68 (m, 6H), 1,47 (s, 9H), 1,32-0,92 (m, 5H). Masas (m/e): 311 (M+H)<sup>+</sup>.

#### **Ejemplo 25**

##### **2-terc-Butil-1-ciclohexilmetil-4-(2-fluorofenil)-1H-imidazol (Compuesto 25)**

El compuesto 25 del título (78 mg, 0,25 mmoles, rendimiento: 25%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1, usando bromuro de 2-fluorofenacilo.

15 RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 8,23-8,15 (m, 1H), 7,29 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 7,17-6,99 (m, 3H), 3,86 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 1,92-1,63 (m, 6H), 1,47 (s, 9H), 1,35-0,92 (m, 5H). Masas (m/e): 315 (M+H)<sup>+</sup>.

#### **Ejemplo 26**

##### **2-terc-Butil-4-(2-clorofenil)-1-ciclohexilmetil-1H-imidazol (Compuesto 26)**

##### Etapa 1

20 Una mezcla de bromuro de 2-clorofenacilo (310 mg, 1,33 mmoles), hidrocloreuro de terc-butilcarbamidina (210 mg, 1,53 mmoles), carbonato de potasio (0,420 mg, 3,04 mmoles) y acetonitrilo (6 ml) se puso a reflujo a 90°C durante 3 horas. Después de que la mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, se le añadió una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después, el disolvente se evaporó a presión reducida para dar 2-terc-butil-4-(2-clorofenil)-1H-imidazol (132 mg, 0,56 mmoles, rendimiento: 42%). RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 9,14 (brs, 1H), 8,17 (brs, 1H), 7,64-7,38 (m, 2H), 7,32-7,26 (m, 1H), 7,24-7,09 (m, 1H), 1,43 (s, 9H).

##### Etapa 2

30 A una disolución de 2-terc-butil-4-(2-clorofenil)-1H-imidazol (132 mg, 0,563 mmoles), obtenido en lo anterior en DMF (2,0 ml), se añadió hidruro de sodio (25 mg, 0,63 mmoles) con enfriamiento con hielo en una atmósfera de argón, y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después, se le añadieron bromometilciclohexano (86 µl, 4,47 mmoles) y yoduro de potasio (103 mg, 0,63 mmoles), y la mezcla se agitó a 80°C durante 4 horas. Después de que la mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, se le añadió una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 90/10), y el cristal bruto obtenido se recrystalizó en etanol-agua para dar el compuesto 26 del título (76 mg, 0,23 mmoles, rendimiento: 41%).

35 RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 8,22 (dd, J = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,38-7,25 (m, 2H), 7,09 (dt, J = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 3,88 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 1,88-1,68 (m, 6H), 1,47 (s, 9H), 1,36-0,83 (m, 5H). Masas (m/e): 331, 333 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 40 **Ejemplo 27**

##### **1-[2-(2-terc-Butil-1-ciclohexilmetil-1H-imidazol-4-il)fenil]etanona (Compuesto 27)**

El compuesto 18 (100 mg, 0,26 mmoles), obtenido en el Ejemplo 18, se disolvió en tolueno (1,0 ml), y se le añadieron tributil(1-etoxivinil)estaño (130 µl, 0,39 mmoles) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (21 mg, 0,030 mmoles), y después la mezcla se puso a reflujo durante 2 horas. Después de que la mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, se le añadió ácido clorhídrico concentrado (1 ml), y la mezcla se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla se añadió una disolución acuosa de fluoruro de potasio, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y después se filtró a través de Celite. Al filtrado se añadió una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de capa fina preparativa (hexano/acetato de etilo = 80/20), y los cristales brutos obtenidos se recrystalizaron en etanol-agua para dar el compuesto 27 del título (35 mg,

0,10 mmoles, rendimiento: 39%).

RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 7,60 (dd, J = 7,8, 0,7 Hz, 1H), 7,41-7,21 (m, 3H), 7,01 (s, 1H), 3,85 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,86-1,66 (m, 6H), 1,43 (s, 9H), 1,34-0,90 (m, 5H). Masas (m/e): 339 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 28

##### 5 2-terc-Butil-1-ciclohexilmetil-4-(3-nitrofenil)-1H-imidazol (Compuesto 28)

El compuesto 28 del título (12 mg, 0,04 mmoles, rendimiento: 1%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1, usando 2-bromo-3'-nitroacetofenona en lugar de 3-(2-bromacetil)benzonitrilo.

10 RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 8,54 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 8,13 (dt, J = 7,8, 1,9 Hz, 1H), 8,00 (dt, J = 7,8, 1,9 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 3,89 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 1,90-1,69 (m, 6H), 1,48 (s, 9H), 1,32-1,16 (m, 3H), 1,09-1,01 (m, 2H). Masas (m/e): 342 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 29

##### 4-(3-Bromofenil)-2-terc-butil-1-ciclohexilmetil-1H-imidazol (Compuesto 29)

El compuesto 29 del título (25 mg, 0,07 mmoles, rendimiento: 2%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1, usando 2,3'-dibromoacetofenona en lugar de 3-(2-bromoacetil)benzonitrilo.

15 RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 7,91 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,67 (dt, J = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,31-7,27 (m, 1H), 7,18 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 3,85 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 1,78-1,62 (m, 6H), 1,46 (s, 9H), 1,31-1,19 (m, 3H), 0,98-0,89 (m, 2H). Masas (m/e): 375, 377 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 30

##### [3-(2-terc-Butil-1-ciclohexilmetil-1H-imidazol-4-il)fenil]metanol (Compuesto 30)

20 En una atmósfera de argón, el Compuesto f (123 mg, 0,33 mmoles), obtenido en el ejemplo 6 de referencia, se disolvió en THF (1,5 ml), y se le añadió borohidruro de litio (22 mg, 1,00 mmol), y después la mezcla se agitó toda la noche a la temperatura ambiente. A la mezcla se añadió una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 65/35) para dar el compuesto 30 del título (82 mg, 0,25 mmoles, rendimiento: 75%).  
25 RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 7,77 (s, 1H), 7,67 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,32 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,18 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 4,70 (s, 2H), 3,86 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 1,79-1,67 (m, 6H), 1,47 (s, 9H), 1,27-1,19 (m, 3H), 1,07-0,99 (m, 2H). Masas (m/e): 327 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 31

##### 30 3-(2-terc-Butil-1-ciclohexilmetil-1H-imidazol-4-il)piridina (Compuesto 31)

El compuesto 31 del título (134 mg, 0,45 mmoles, rendimiento: 18%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1, usando monohidromoruro de 3-(bromoacetil)piridina en lugar de 3-(2-bromoacetil)benzonitrilo.

35 RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 8,94-8,93 (m, 1H), 8,42-8,40 (m, 1H), 8,12-8,08 (m, 1H), 7,28-7,24 (m, 1H), 7,19 (s, 1H), 3,87 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 1,82-1,71 (m, 6H), 1,47 (s, 9H), 1,29-1,20 (m, 3H), 1,07-1,00 (m, 2H). Masas (m/e): 298 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 32

##### 3-(2-terc-Butil-1-ciclohexilmetil-1H-imidazol-4-il)-N,N-dietilbenzamida (Compuesto 32)

El compuesto 32 del título (467 mg, 1,18 mmoles, rendimiento: 69%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 2, usando dietilamina en lugar de etilamina.

40 RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 7,83 (dt, J = 7,9, 1,3 Hz, 1H), 7,73 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,17 (dt, J = 7,9, 1,3 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 3,85 (d, J = 7,2 Hz, 2H), -3,58-3,51 (m, 2H), 3,32-3,24 (m, 2H), 1,80-1,70 (m, 6H), 1,46 (s, 9H), 1,26-0,98 (m, 11H). Masas (m/e): 396 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 33

##### Éster [3-(2-terc-butil-1-ciclohexilmetil-1H-imidazol-4-il)fenílico] del ácido benzoico (Compuesto 33)

##### 45 Etapa 1

En una atmósfera de argón, se disolvió 3-hidroxiacetofenona (0,68 g, 5 mmoles) en diclorometano (5 ml), y se le

añadieron piridina (2,0 ml, 25 mmoles) y cloruro de benzoilo (0,70 ml, 6,0 mmoles), y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. A la mezcla se añadió una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con una disolución acuosa de 2 moles/l de hidróxido de sodio, 2 moles/l de ácido clorhídrico, y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 95/5 hasta 50/50) para dar éster (3-acetilfenílico) del ácido benzoico (1,19 g, 4,96 mmoles, rendimiento: 99%).

#### Etapa 2

En una atmósfera de argón, el éster (3-acetilfenílico) del ácido benzoico (1,18 g, 4,92 mmoles) obtenido en lo anterior se disolvió en THF (5 ml), y se le añadió tribromuro de feniltrimetilamonio (1,85 g, 4,92 mmoles), y después la mezcla se agitó toda la noche a temperatura ambiente. Se añadió agua (50 ml) a la mezcla, y el sólido precipitado se recogió por filtración. El sólido obtenido se recrystalizó en etanol para dar éster [3-(2-bromoacetil)fenílico] del ácido benzoico (0,97 g, 3,03 mmoles, rendimiento: 62%).

#### Etapa 3

El compuesto 33 del título (0,14 g, 0,33 mmoles, rendimiento: 11%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1, usando éster [3-(2-bromoacetil)fenílico] del ácido benzoico obtenido en lo anterior en lugar de 3-(2-bromoacetil)benzonitrilo.

#### Ejemplo 34

##### 3-(2-terc-Butil-1-ciclohexilmetil-1H-imidazol-4-il)fenol (Compuesto 34)

El compuesto 33 (0,14 g, 0,32 mmoles), obtenido en el Ejemplo 33, se disolvió en etanol (1,5 ml), y se le añadió una disolución acuosa de 2 moles/l de hidróxido de sodio (1,5 ml, 3,0 mmoles), y después la mezcla se agitó a 80°C durante 1 hora. Después de que la mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se recrystalizó en acetato de etilo/hexano (1/20) para dar el compuesto 34 del título (59 mg, 0,19 mmoles, rendimiento: 59%).

RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 7,37 (brs, 1H), 7,21 (brs, 1H), 7,18 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,64 (dt, J = 7,8, 2,0 Hz, 1H), 3,85 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 1,82-1,74 (m, 6H), 1,47 (s, 9H), 1,28-1,19 (m, 3H), 1,07-0,99 (m, 2H). Masas (m/e): 313 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 35

##### 4-[3-(2-terc-Butil-1-ciclohexilmetil-1H-imidazol-4-il)fenil]morfolina (Compuesto 35)

El compuesto 35 del título (15 mg, 0,04 mmoles, rendimiento: 17%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 44, usando el Compuesto 29 obtenido en el Ejemplo 29.

RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 7,40 (brs, 1H), 7,24-7,22 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 6,78-6,74 (m, 1H), 3,89 (m, 6H), 3,21 (t, J = 5,1 Hz, 4H), 1,81-1,71 (m, 6H), 1,47 (s, 9H), 1,24-1,19 (m, 3H), 1,06-0,96 (m, 2H). Masas (m/e): 382 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 36

##### 1-Ciclohexilmetil-2-isopropenil-4-(3-metoxifenil)-1H-imidazol (Compuesto 36)

El compuesto 36 del título (5 mg, 0,02 mmoles, rendimiento: 0,6%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1, usando cloruro de 2-acetoxiisobutirilo en lugar de cloruro de pivaloilo.

RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 7,39-7,22 (m, 3H) 7,14 (s, 1H), 6,88-6,76 (m, 1H), 5,43-5,42 (m, 1H), 5,21-5,20 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,82 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 2,23-2,22 (m, 3H), 1,85-1,56 (m, 6H), 1,32-0,85 (m, 5H). Masas (m/e): 311 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 37

##### Monohidrocloruro de 1-ciclohexilmetil-2-metoximetil-4-(3-metoxifenil)-1H-imidazol (Compuesto 37)

Una base libre se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1 usando cloruro de metoxiacetilo en lugar de cloruro de pivaloilo, y la base libre obtenida se trató con 4 moles/l de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo para dar el compuesto 37 del título (83 mg, 0,24 mmoles, rendimiento: 9%).

RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 7,76 (s, 1H), 7,41-7,32 (m, 2H), 7,26-7,24 (m, 1H), 6,97-6,94 (m, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,00 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 1,78-1,58 (m, 6H), 1,35-0,95 (m, 5H). Masas (m/e): 315 (M+H)<sup>+</sup>. (como la base libre)

**Ejemplo 38****1-Ciclohexilmetil-2-(2,2-dimetilpropil)-4-(3-metoxifenil)-1H-imidazol (Compuesto 38)**

El compuesto 38 del título (50 mg, 0,15 mmoles, rendimiento: se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1, usando cloruro de terc-butilacetilo en lugar de cloruro de pivaloilo.

- 5 RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 7,38-7,22 (m, 3H), 7,07 (s, 1H), 6,77-6,74 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,69 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 2,60 (s, 2H), 1,78-1,62 (m, 6H), 1,28-1,14 (m, 3H), 1,04 (s, 9H), 1,00-0,85 (m, 2H). Masas (m/e): 341 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 39****2-terc-Butil-4-(3-nitrofenil)-1-(tetrahydrofuran-2-ilmetil)-1H-imidazol (Compuesto 39)**

- 10 El compuesto 39 del título (32 mg, 0,10 mmoles, rendimiento: 20%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 45, usando 2-bromo-3'-nitroacetofenona y bromuro de tetrahydrofurfurilo.

RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 8,56 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 8,14-8,11 (m, 1H), 8,03-7,99 (m, 1H), 7,49 (t, J = 4,0 Hz, 2H), 4,28-4,06 (m, 3H), 4,00-3,92 (m, 1H), 3,88-3,81 (m, 1H), 2,16-2,07 (m, 1H), 2,02-1,94 (m, 2H), 1,62-1,55 (m, 1H), 1,48 (s, 9H). Masas (m/e): 330 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 40**

- 15 **2-terc-Butil-1-ciclopropilmetil-4-(3-nitrofenil)-1H-imidazol (Compuesto 40)**

El compuesto 40 del título (25 mg, 0,084 mmoles, rendimiento: cuantitativo) se obtuvo de la misma manera que en la etapa 3 del Ejemplo 45, usando el Compuesto A-1 obtenido en el ejemplo A-1 de referencia y bromuro de ciclopropilmetilo. RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 8,57 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 8,16-8,13 (m, 1H), 8,04-8,00 (m, 1H), 7,52-7,47 (m, 2H), 3,95 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 1,49 (s, 9H), 0,90-0,83 (m, 1H), 0,80-0,73 (m, 2H), 0,47-0,42 (m, 2H). Masas (m/e): 300 (M+H)<sup>+</sup>.

20

**Ejemplo 41****2-terc-Butil-4-(3-nitrofenil)-1-[2-(tetrahydro-piran-4-il)etil]-1H-imidazol (Compuesto 41)**

Etapa 1

- 25 El metanosulfonato de (tetrahidropiran-4-il)etilo (264 mg, 1,26 mmoles, rendimiento: cuantitativo) se obtuvo de la misma manera que en la etapa 2 del Ejemplo 45, usando 2-(tetrahidropiran-4-il)etanol en lugar de (tetrahidropiran-4-il)metanol.

RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 4,29 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,99-3,94 (m, 2H), 3,39 (td, J = 11,7, 1,8 Hz, 2H), 3,02 (s, 3H), 1,73-1,62 (m, 4H), 1,43-1,24 (m, 3H). Masas (m/e): 209 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa 2

- 30 El compuesto 41 del título (12,4 mg, 0,035 mmoles, rendimiento: 28%) se obtuvo de la misma manera que en la etapa 3 del Ejemplo 45, usando metanosulfonato de (tetrahidropiran-4-il)etilo obtenido en lo anterior y el Compuesto A-1 obtenido en el ejemplo A-1 de referencia.

- 35 RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 8,54-8,53 (m, 1H), 8,13-8,10 (m, 1H), 8,02 (dd, J = 8,1, 1,1 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 4,14-4,08 (m, 2H), 4,03-3,97 (m, 2H), 3,46-3,38 (m, 2H), 1,88-1,80 (m, 2H), 1,69-1,61 (m, 5H), 1,49 (s, 9H). Masas (m/e): 358 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 42****2-terc-Butil-4-(3-nitrofenil)-1-(tetrahidropiran-2-ilmetil)-1H-imidazol (Compuesto 42)**

El compuesto 42 del título (5,2 mg, 0,015 mmoles, rendimiento: 20%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo A-2 de referencia, usando 2-(bromometil)tetrahydro-2H-pirano.

- 40 RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 8,56-8,55 (m, 1H), 8,13-8,11 (m, 1H), 8,02-7,99 (m, 1H), 7,48 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 4,09-4,02 (m, 3H), 3,61-3,55 (m, 1H), 3,44-3,35 (m, 1H), 1,93-1,90 (m, 1H), 1,68-1,47 (m, 14H). Masas (m/e): 344 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 43****4-(3-Bromofenil)-2-terc-butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol (Compuesto 43)**

- 45 El compuesto 43 del título (830 mg, 2,20 mmoles, rendimiento: 55%) se obtuvo de la misma manera que en el

Ejemplo 45, usando 2,3'-dibromoacetofenona.

#### Ejemplo 44

##### 1-{3-[2-terc-Butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]fenil}piperidina (Compuesto 44)

5 En una atmósfera de argón, el Compuesto 43 (70 mg, 0,19 mmoles), obtenido en el Ejemplo 43, se disolvió en tolueno (1 ml), y se le añadieron piperidina (37  $\mu$ l, 0,37 mmoles), carbonato de cesio (121 mg, 0,37 mmoles), ( $\pm$ )-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (( $\pm$ )-BINAP) (23 mg, 0,04 mmoles), y tri(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (17 mg, 0,02 mmoles), y después la mezcla se agitó toda la noche a 100°C. Después de que la mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 65/35) para dar el compuesto 44 del título (4 mg, 0,01 mmoles, rendimiento: 6%).

10 RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 7,39 (brs, 1H), 7,22-7,20 (m, 2H), 7,08 (s, 1H), 6,81-6,79 (m, 1H), 4,00 (dd, J = 11,1, 4,0 Hz, 2H), 3,92 (d J = 7,3 Hz, 2H), 3,37 (dt, J = 11,1, 1,6 Hz, 2H), 3,19 (t, J = 5,5 Hz, 4H), 2,08-2,04 (m, 1H), 1,75-1,68 (m, 4H), 1,66-1,60 (m, 4H), 1,47 (s, 9H), 1,44 (td, J = 11,1, 4,0 Hz, 2H). Masas (m/e): 382 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 15 Ejemplo 45

##### 3-(2-terc-Butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il)benzonitrilo (Compuesto 45)

###### Etapa 1

20 Una mezcla de 3-(2-bromoacetil)benzonitrilo (500 mg, 2,23 mmoles), hidrocloreuro de terc-butilcarbamidina (610 mg, 4,46 mmoles), carbonato de potasio (770 mg, 5,58 mmoles), y acetonitrilo (10 ml) se puso a reflujo durante 1 hora. Después de que la reacción se completó, la mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. Después, se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después, el disolvente se evaporó a presión reducida para dar 3-(2-terc-butil-1H-imidazol-4-il)benzonitrilo (500 mg, 2,22 mmoles, rendimiento: 99%).

25 RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 8,95 (brs, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,00-7,98 (m, 1H), 7,52-7,38 (m, 2H), 7,24 (s, 1H), 1,43 (s, 9H). Masas (m/e) 226 (M+H)<sup>+</sup>.

###### Etapa 2

30 En una atmósfera de argón, se disolvió (tetrahidropiran-4-il)-metanol (14,01 g, 120,6 mmoles) en diclorometano (241 ml), y se le añadió trietilamina (50,44 ml, 361,8 mmoles) con enfriamiento con hielo, y después se le añadió lentamente, gota a gota, cloruro de metanosulfonilo (11,21 ml, 144,7 mmoles) a 10°C o menor. Después de que la adición gota a gota se completó, la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua a la mezcla, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se resuspendió en hexano para dar metanosulfonato de (tetrahidropiran-4-il)metilo (20,51 g, 105,6 mmoles, rendimiento: 87%).

35 RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 4,07 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 4,00 (dd, J = 11,8, 2,2 Hz, 2H), 3,40 (dt, J = 11,8, 2,2 Hz, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,10-1,96 (m, 1H), 1,69-1,63 (m, 2H), 1,47-1,32 (m, 2H). Masas (m/e): 195 (M+H)<sup>+</sup>.

###### Etapa 3

40 En una atmósfera de argón, se disolvió 3-(2-terc-butil-1H-imidazol-4-il)benzonitrilo (671 mg, 2,98 mmoles), obtenido en la Etapa 1 descrita anteriormente, en DMF (10 ml), y se le añadió hidruro de sodio (286 mg, 7,15 mmoles), y después la mezcla se agitó a 50°C durante 30 minutos. Después, a la mezcla se añadió metanosulfonato de (tetrahidropiran-4-il)metilo (868 mg, 4,47 mmoles) obtenido en la Etapa 2 descrita anteriormente, y la mezcla se agitó a 80°C durante 2 horas. Después de que la mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 90/10) para dar el compuesto 45 del título (235 mg, 0,73 mmoles, rendimiento: 25%). RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 8,06 (s, 1H), 7,97-7,96 (m, 1H), 7,43-7,41 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 4,05-3,99 (m, 2H), 3,95 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 3,43-3,35 (m, 2H), 2,32-1,98 (m, 1H), 1,72-1,62 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,51-1,35 (m, 2H). Masas (m/e): 324 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 46

##### 1-{3-[2-terc-Butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]fenil}-propan-1-ona (Compuesto 46)

50 En una atmósfera de argón, se disolvió el Compuesto 45 (50 mg, 0,15 mmoles), obtenido en el Ejemplo 45, en THF (1 ml), y se le añadió a -60°C, una disolución etérea de bromuro de etilmagnesio (3,0 moles/l; 256  $\mu$ l, 0,77 mmoles), y después la mezcla se agitó a esta temperatura durante 1 hora. Después de que la mezcla se agitó adicionalmente

5 toda la noche a temperatura ambiente, se añadió agua a la mezcla con enfriamiento con hielo, y después se le añadió 1 mol/l de ácido clorhídrico hasta que el pH de la mezcla se volvió ácido. Después, se le añadió una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio hasta que el pH de la mezcla se volvió básico, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 75/25) para dar el compuesto 46 del título (19 mg, 0,05 mmoles, rendimiento: 35%).

10 RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 8,30-8,29 (m, 1H), 8,05-7,98 (m, 1H), 7,79-7,76 (m, 1H), 7,46-7,40 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 4,02 (dd, J = 11,6, 4,1 Hz, 2H), 3,95 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 3,39 (t, J = 11,6 Hz, 2H), 3,05 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 2,16-2,02 (m, 1H), 1,70-1,62 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,48-1,38 (m, 2H), 1,24 (t, J = 7,3 Hz, 3H). Masas (m/e): 355 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 47

#### Hidrocloruro de 1-{3-[2-terc-butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]fenil}-2-metilpropan-1-ona (Compuesto 47)

15 Una base libre del compuesto del título (39 mg, 0,11 mmoles, rendimiento: 59%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 46 usando una disolución en THF de cloruro de isopropilmagnesio (2,0 moles/l) en lugar de la disolución etérea de bromuro de etilmagnesio. Además, la base libre obtenida se trató con 4 moles/l de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo para dar el compuesto 47 del título (43 mg, 0,11 mmoles, rendimiento: cuantitativo).

20 RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 8,28-8,27 (m, 1H), 8,01-7,78 (m, 1H), 7,77-7,74 (m, 1H), 7,43 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 4,01 (dd, J = 11,9, 4,3 Hz, 2H), 3,94 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 3,62 (m, 1H), 3,38 (t, J = 11,9 Hz, 2H), 2,17-2,04 (m, 1H), 1,68-1,42 (m, 4H), 1,49 (s, 9H), 1,24-1,21 (m, 6H). Masas (m/e): 369 (M+H)<sup>+</sup>. (como la base libre)

#### Ejemplo 48

#### Hidrocloruro de {3-[2-terc-butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]fenil}fenilmetanona (Compuesto 48)

25 El compuesto del título 48 (60 mg, 0,14 mmoles, rendimiento: 73%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 47 usando una disolución en THF de bromuro de fenilmagnesio (2,0 moles/l) en lugar de la disolución etérea de bromuro de etilmagnesio. RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 8,14-8,05 (m, 2H), 7,84-7,81 (m, 2H), 7,59-7,44 (m, 5H), 7,19 (s, 1H), 4,01 (dd, J = 11,3, 3,5 Hz, 2H), 3,93 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 3,38 (d, J = 11,3 Hz, 2H), 2,15-2,02 (m, 1H), 1,68-1,63 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,45-1,23 (m, 2H). Masas (m/e): 403 (M+H)<sup>+</sup>. (como la base libre)

#### Ejemplo 49

#### 1-{3-[2-terc-Butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]fenil}etanona (Compuesto 49)

30 En una atmósfera de argón, el Compuesto 43 (184 mg, 0,49 mmoles), obtenido en el Ejemplo 43, se disolvió en tolueno (1,5 ml), y se le añadieron tributil(1-etoxivinil)estaño (0,21 ml, 0,62 ml) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (17 mg, 0,02 mmoles), y después la mezcla se puso a reflujo durante 8 horas. Después de que la mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, se le añadieron 10 moles/l de ácido clorhídrico (1 ml), y después la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 5 minutos. La mezcla se neutralizó con una disolución acuosa de carbonato de potasio, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa de fluoruro de amonio al 10% y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 95/5 → 1/99) para dar el compuesto 49 del título (85 mg, 0,25 mmoles, rendimiento: 51%).

40 RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 8,29 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 8,01 (td, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,77 (td, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 4,01 (dd, J = 11,4, 3,6 Hz, 2H), 3,95 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 3,39 (dt, J = 11,4, 1,9 Hz, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,14-2,05 (m, 1H), 1,69-1,64 (m, 2H), 1,50 (s, 9H), 1,46 (dt, J = 11,4, 3,3 Hz, 2H). Masas (m/e): 341 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 50

#### 2-{3-[2-terc-Butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]fenil}propan-2-ol (Compuesto 50)

50 En una atmósfera de argón, el Compuesto 49 (63 mg, 0,19 mmoles), obtenido en el Ejemplo 49, se disolvió en THF (1 ml), y se le añadió una disolución en THF de bromuro de metilmagnesio (0,93 moles/l; 0,9 ml, 0,84 mmoles) a -60°C. Después, la mezcla se agitó a esta temperatura durante 1 hora, y seguidamente la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Bajo enfriamiento con hielo, se añadió a la mezcla una disolución acuosa de cloruro de amonio, y después se le añadió una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio para volver el pH de la mezcla a básico. Después, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 75/25), para dar el

compuesto 50 del título (32 mg, 0,09 mmoles, rendimiento: 48%). RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 7,92-7,88 (m, 1H), 7,65-7,61 (m, 1H), 7,32-7,26 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 4,03-3,97 (m, 2H), 3,91 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 3,37 (t, J = 11,6 Hz, 2H), 2,18-2,00 (m, 2H), 1,60 (s, 6H), 1,48 (s, 9H), 1,51-1,42 (m, 3H). Masas (m/e): 357 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 51

##### 5 Monohidrocloreto de 4-(3-bencilfenil)-2-terc-butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol (Compuesto 51)

En una atmósfera de argón, se disolvió una base libre del Compuesto 48 (57 mg, 0,14 mmoles), obtenido en el Ejemplo 48, en ácido trifluoroacético (1 ml), y se le añadió trietilsilano (91 µl), 0,57 mmoles), y después la mezcla se agitó toda la noche a temperatura ambiente. Bajo enfriamiento con hielo, se añadió a la mezcla una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 80/20), para dar una base libre del compuesto del título (35 mg, 0,09 mmoles, rendimiento: 64%). Después, la base libre obtenida se trató con 4 moles/l de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo para dar el compuesto 51 del título (30 mg, 0,07 mmoles, rendimiento: 78%).

15 RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 7,63-7,57 (m, 2H), 7,29-7,18 (m, 6H), 7,08 (s, 1H), 7,00-6,97 (m, 1H), 4,02-3,96 (m, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,90 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 3,36 (t, J = 11,6 Hz, 2H), 2,08-2,00 (m, 1H), 1,64-1,62 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,46-1,23 (m, 2H). Masas (m/e): 389 (M+H)<sup>+</sup>, (como la base libre)

#### Ejemplo 52

##### 5-[2-terc-Butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-N,N-dietiltiofen-2-carboxamida (Compuesto 52)

20 Etapa 1

El ácido 5-dietilcarbamoiltiofen-2-borónico se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 2, usando el ácido 2-carboxitiofen-5-borónico y dietilamina.

Etapa 2

25 La 5-(2-terc-butil-1H-imidazol-4-il)-N,N-dietiltiofen-2-carboxamida (63 mg, 0,20 mmoles, rendimiento: 36% (2 etapas)) se obtuvo de la misma manera que en la etapa 4 del Ejemplo 81, usando el ácido 5-dietilcarbamoiltiofen-2-borónico (132 mg, 0,58 mmoles) obtenido en lo anterior.

Etapa 3

El compuesto del título 52 (14 mg, 0,03 mmoles, rendimiento: 17%) se obtuvo de la misma manera que en la etapa del Ejemplo 45, usando 5-(2-terc-butil-1H-imidazol-4-il)-N,N-dietiltiofen-2-carboxamida obtenida en lo anterior.

30 RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 7,25 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,04-3,99 (m, 2H), 3,91 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 3,56 (q, J = 7,0 Hz, 4H), 3,39 (t, J = 10,0 Hz, 2H), 2,12-2,00 (m, 1H), 1,79-1,61 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,43-1,23 (m, 8H). Masas (m/e): 404 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 53

##### 2-terc-Butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-4-tiofen-3-il-1H-imidazol (Compuesto 53)

35 El compuesto del título (39 mg, 0,13 mmoles, rendimiento: 32%) se obtuvo de la misma manera que en la etapa 4 del Ejemplo 81, usando el ácido 3-tiofenborónico (77 mg, 0,60 mmoles).

RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 7,52-7,51 (m, 1H), 7,33-7,26 (m, 2H), 6,98 (s, 1H), 4,00 (dd, J = 11,6, 4,1 Hz, 2H), 3,90 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 3,37 (t, J = 11,6 Hz, 2H), 2,12-2,01 (m, 1H), 1,66-1,62 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,44-1,35 (m, 2H). Masas (m/e): 305 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 40 Ejemplo 54

##### 4-Benzo[b]tiofen-2-il-2-terc-butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol (Compuesto 54)

El compuesto 54 del título (45 mg, 0,13 mmoles, rendimiento: 32%) se obtuvo de la misma manera que en la etapa 4 del Ejemplo 81, usando el ácido benzotiofen-2-borónico (107 mg, 0,60 mmoles).

45 RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 7,76 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,32-7,21 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 4,02-3,93 (m, 2H), 3,91 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 3,38 (t, J = 11,6 Hz, 2H), 2,12-2,02 (m, 1H), 1,69-1,62 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,44-1,26 (m, 2H). Masas (m/e): 355 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 55

**4-Benzo[b]tiofen-3-il-2-terc-butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol (Compuesto 55)**

El compuesto 55 del título (58 mg, 0,16 mmoles, rendimiento: 41%) se obtuvo de la misma manera que en la etapa 4 del Ejemplo 81, usando el ácido 1-benzotiofen-3-ilborónico (107 mg, 0,60 mmoles).

- 5 RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 8,31 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,45-7,32 (m, 2H), 7,17 (s, 1H), 4,04-3,99 (m, 2H), 3,96 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,38 (t, J = 10,8 Hz, 2H), 2,16-2,04 (m, 1H), 1,72-1,60 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,47-1,27 (m, 2H). Masas (m/e): 355 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 56****2-terc-Butil-4-(2,5-diclorofenil)-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol (Compuesto 56)**

Etapa 1

- 10 El 2-terc-butil-4-(2,5-diclorobenceno)-1H-imidazol (186 mg, 0,69 mmoles, rendimiento: 61%) se obtuvo de la misma manera que en la etapa 1 del Ejemplo 45, usando 2-bromo-1-(2,5-diclorofenil)etanona.

RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 8,87 (br, 1H), 8,23 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,37-7,26 (m, 1H), 7,09 (dd, J = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 1,43 (s, 9H).

Etapa 2

- 15 El compuesto 56 del título (56 mg, 0,15 mmoles, rendimiento: 22%) se obtuvo de la misma manera que en la etapa 3 del Ejemplo 45, usando 2-terc-butil-4-(2,5-diclorobenceno)-1H-imidazol obtenido en lo anterior.

RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 8,23 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,31-7,25 (m, 1H), 7,07 (dd, J = 8,4, 2,6 Hz, 1H), 4,05-3,96 (m, 2H), 3,96 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 3,44-3,30 (m, 2H), 2,12-2,03 (m, 1H), 1,71-1,63 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,47-1,34 (m, 2H). Masas (m/e): 367, 369 (M+H)<sup>+</sup>.

- 20 **Ejemplo 57**

**2-terc-Butil-4-(2,3-diclorofenil)-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol (Compuesto 57)**

Etapa 1

El 2-terc-butil-4-(2,3-diclorobenceno)-1H-imidazol (334 mg, 1,24 mmoles, rendimiento: 49%) se obtuvo de la misma manera que en la etapa 1 del Ejemplo 45, usando 2-bromo-1-(2,3-diclorofenil)etanona.

- 25 RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 8,98 (br, 1H), 8,12 (dd, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,45-7,22 (m, 2H), 1,43 (s, 9H). Masas (m/e): 269, 271 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa 2

El compuesto 57 del título (271 mg, 0,74 mmoles, rendimiento: 60%) se obtuvo de la misma manera que en la etapa 3 del Ejemplo 45, usando 2-terc-butil-4-(2,3-diclorobenceno)-1H-imidazol obtenido en lo anterior.

- 30 RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 8,15 (dd, J = 7,8, 1,9 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,31 (dd, J = 7,8, 1,9' Hz, 1H), 7,22 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,05-3,96 (m, 2H), 3,96 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 3,44-3,32 (m, 2H), 2,16-2,03 (m, 1H), 1,73-1,60 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,48-1,34 (m, 2H). Masas (m/e): 367, 369 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 58****4-(1-Naftil)-2-terc-butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol (Compuesto 58)**

- 35 Etapa 1

El 4-(1-naftil)-2-terc-butil-1H-imidazol (670 mg, 2,68 mmoles, rendimiento: 92%) se obtuvo de la misma manera que en la etapa 1 del Ejemplo 45, usando 2-bromo-1-naftalen-1-iletanona.

RMN <sup>1</sup>H (dppm, DMSO-d<sub>6</sub>): 11,7 (br, 1H), 8,81-8,78 (m, 1H), 7,92-7,86 (m, 1H), 7,81-7,68 (m, 2H), 7,55-7,44 (m, 3H), 7,35-7,31 (m, 1H), 1,40 (s, 9H). Masas (m/e): 251 (M+H)<sup>+</sup>.

- 40 Etapa 2

El compuesto 58 del título (101 mg, 0,29 mmoles, rendimiento: 24%) se obtuvo de la misma manera que en la etapa 3 del Ejemplo 45, usando 4-(1-naftil)-2-terc-butil-1H-imidazol obtenido en la Etapa 1 descrita antes.

RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 8,67-8,60 (m, 1H), 7,85-7,69 (m, 3H), 7,51-7,43 (m, 3H), 7,11 (s, 1H), 4,07-3,98 (m, 4H), 3,45-3,33 (m, 2H), 2,18-2,06 (m, 1H), 1,76-1,66 (m, 2H), 1,54 (s, 9H), 1,54-1,45 (m, 2H). Masas (m/e): 349 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 59****2-terc-Butil-4-(3,5-diclorofenil)-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol (Compuesto 59)**

## Etapa 1

5 El 2-terc-butil-4-(3,5-diclorofenil)-1H-imidazol (187 mg, 0,69 mmoles, rendimiento: 88%) se obtuvo de la misma manera que en la etapa 1 del Ejemplo 45, usando 2-bromo-1-(3,5-diclorofenil)etanona.

RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 8,81 (br, 1H), 7,71-7,60 (m, 2H), 7,22-7,14 (m, 2H), 1,42 (s, 9H). Masas (m/e): 269, 271 (M+H)<sup>+</sup>.

## Etapa 2

10 El compuesto 59 del título (77 mg, 0,21 mmoles, rendimiento: 64%) se obtuvo de la misma manera que en la etapa 3 del Ejemplo 45, usando 2-terc-butil-4-(3,5-diclorofenil)-1H-imidazol obtenido en lo anterior.

RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 7,62 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 7,15 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 4,06-3,96 (m, 2H), 3,93 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 3,90-3,32 (m, 2H), 2,13-1,99 (m, 1H), 1,69-1,58 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,47-1,23 (m, 2H). Masas (m/e): 367, 369 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 60****15 2-terc-Butil-4-(2,4-diclorofenil)-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol (Compuesto 60)**

## Etapa 1

El 2-terc-butil-4-(2,4-diclorofenil)-1H-imidazol (289 mg, 1,07 mmoles, rendimiento: 61%) se obtuvo de la misma manera que en la etapa 1 del Ejemplo 45, usando 2-bromo-1-(2,4-diclorofenil)etanona.

20 RMN <sup>1</sup>H (dppm, DMSO-d<sub>6</sub>): 11,76 (brs 1H), 8,15 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,51 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 1,35 (s, 9H). Masas (m/e): 269, 271 (M+H)<sup>+</sup>.

## Etapa 2

El compuesto 60 del título (169 mg, 0,46 mmoles, rendimiento: 83%) se obtuvo de la misma manera que en la etapa 3 del Ejemplo 45, usando 2-terc-butil-4-(2,4-diclorofenil)-1H-imidazol obtenido en lo anterior.

25 RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 8,19 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,38 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,28-7,25 (m, 1H), 4,06-3,97 (m, 2H), 3,95 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 3,44-3,33 (m, 2H), 2,12-2,04 (m, 1H), 1,71-1,60 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,47-1,33 (m, 2H). Masas (m/e): 367, 369 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 61****2-terc-Butil-4-(3,4-diclorofenil)-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol (Compuesto 61)**

## Etapa 1

30 El 2-terc-butil-4-(3,4-diclorofenil)-1H-imidazol (219 mg, 0,81 mmoles, rendimiento: 68%) se obtuvo de la misma manera que en la etapa 1 del Ejemplo 45, usando 2-bromo-1-(3,4-diclorofenil)etanona.

RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 8,82 (br, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 1,42 (s, 9H). Masas (m/e): 269, 271 (M+H)<sup>+</sup>.

## Etapa 2

35 El compuesto 61 del título (82 mg, 0,22 mmoles, rendimiento: 54%) se obtuvo de la misma manera que en la etapa 3 del Ejemplo 45, usando 2-terc-butil-4-(3,4-diclorofenil)-1H-imidazol obtenido en lo anterior.

RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 7,84 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 4,05-3,97 (m, 2H), 3,92 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 3,43-3,33 (m, 2H), 2,12-1,99 (m, 1H), 1,68-1,62 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,47-1,35 (m, 2H). Masas (m/e): 367, 369 (M+H)<sup>+</sup>.

**40 Ejemplo 62****2-terc-Butil-4-(2,6-diclorofenil)-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol (Compuesto 62)**

## Etapa 1

El 2-terc-butil-4-(2,6-diclorofenil)-1H-imidazol (200 mg, 0,74 mmoles, rendimiento: 40%) se obtuvo de la misma manera que en la etapa 1 del Ejemplo 45, usando 2-bromo-1-(2,6-diclorofenil)etanona.

RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 9,22 (br, 1H), 7,42-7,31 (m, 2H), 7,23-6,91 (m, 2H), 1,43 (s, 9H).

#### Etapa 2

El compuesto 62 del título (108 mg, 0,29 mmoles, rendimiento: 78%) se obtuvo de la misma manera que en la etapa 3 del Ejemplo 45, usando 2-terc-butil-4-(2,6-diclorofenil)-1H-imidazol obtenido en lo anterior.

- 5 RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 7,35-7,31 (m, 2H), 7,15-7,09 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,06-3,95 (m, 4H), 3,45-3,32 (m, 2H), 2,15-2,00 (m, 1H), 1,71-1,62 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,47-1,43 (m, 2H). Masas (m/e): 367, 369 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 64

##### 2-terc-Butil-4-(3-metil-2-nitrofenil)-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol (Compuesto 63)

#### Etapa 1

- 10 La 2-bromo-1-(2-metil-1-nitrofenil)etanona (305 mg, 1,18 mmoles, rendimiento: 67%) se obtuvo de la misma manera que en la etapa 2 del Ejemplo 33, usando 1-(3-metil-2-nitrofenil)etanona.

RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 7,62-7,47 (m, 3H), 4,34 (s, 2H), 2,44 (s, 3H).

#### Etapa 2

- 15 El 2-terc-butil-4-(2-metil-1-nitrofenil)-1H-imidazol (154 mg, 0,59 mmoles, rendimiento: 63%) se obtuvo de la misma manera que en la etapa 1 del Ejemplo 45, usando 2-bromo-1-(2-metil-1-nitrofenil)etanona obtenida en lo anterior. RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 8,82 (br, 1H), 7,79 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 8,1, 7,8 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,40 (s, 9H).

#### Etapa 3

- 20 El compuesto 63 del título (56 mg, 0,16 mmoles, rendimiento: 27%) se obtuvo de la misma manera que en la etapa 3 del Ejemplo 45, usando 2-terc-butil-4-(2-metil-1-nitrofenil)-1H-imidazol obtenido en lo anterior.

RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 7,78 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 7,9, 7,6 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,05-3,95 (m, 2H), 3,90 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 3,42-3,33 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,05-1,95 (m, 1H), 1,66-1,55 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,47-1,37 (m, 2H). Masas (m/e): 358 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 64

- 25 **3-(2-terc-Butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il)-N,N-dietil-2-metilbenzamida (Compuesto 64)**

#### Etapa 1

La 3-bromo-N,N-dietil-2-metilbenzamida (1,26 g, 4,65 mmoles, rendimiento: cuantitativo) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 2, usando el ácido 3-bromo-2-metilbenzoico.

- 30 RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 7,53 (dd, J = 7,3, 1,7 Hz, 1H), 7,11-7,02 (m, 2H), 3,84-3,27 (m, 2H), 3,10 (brq, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,26 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,03 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

#### Etapa 2

La 3-acetil-N,N-dietil-2-metilbenzamida (238 mg, 1,02 mmoles, rendimiento: 91%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 49, usando 3-bromo-N,N-dietil-2-metilbenzamida obtenida en lo anterior.

- 35 RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 7,63-7,57 (m, 1H), 7,34-7,25 (m, 2H), 3,86-3,72 (m, 1H); 3,45-3,30 (m, 1H), 3,16-3,05 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,03 (t, J = 7,1 Hz, 3H). Masas (m/e): 234 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Etapa 3

La 3-(2-bromoacetil)-N,N-dietil-2-metilbenzamida (253 mg, 0,81 mmoles, rendimiento: 96%) se obtuvo de la misma manera que en la etapa 2 del Ejemplo 33, usando 3-acetil-N,N-dietil-2-metilbenzamida obtenida en lo anterior.

- 40 RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 7,64-7,55 (m, 1H), 7,36-7,25 (m, 2H), 4,40-4,35 (m, 2H), 3,83-3,35 (m, 2H), 3,16-3,06 (m, 2H), 2,39 (s, J = 3,0 Hz, 3H), 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,04 (t, J = 7,2 Hz, 3H). Masas (m/e): 312, 314 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Etapa 4

La 3-(2-terc-butil-1H-imidazol-4-il)-N,N-dietil-2-metilbenzamida (176 mg, 0,56 mmoles, rendimiento: 69%) se obtuvo de la misma manera que en la etapa 1 del Ejemplo 45, usando 3-(2-bromoacetil)-N,N-dietil-2-metilbenzamida obtenida en lo anterior.

RMN  $^1\text{H}$  (dppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,76-7,70 (m, 1H), 7,12-7,00 (m, 2H), 6,94-6,87 (m, 1H), 3,90-3,36 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,42 (s, 9H), 1,30-0,95 (m, 6H). Masas (m/e): 314 (M+H) $^+$ .

#### Etapa 5

5 El compuesto 64 del título (158 mg, 0,38 mmoles, rendimiento: 69%) se obtuvo de la misma manera que en la etapa 3 del Ejemplo 45, usando 3-(2-terc-butil-1H-imidazol-4-il)-N,N-dietil-2-metilbenzamida obtenida en lo anterior.

RMN  $^1\text{H}$  (dppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,80 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,26-7,19 (m, 1H), 7,04 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,05-3,97 (m, 2H), 3,95 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 3,86-3,70 (m, 1H), 3,47-3,30 (m, 3H), 3,14 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,15-1,98 (m, 1H), 1,73-1,59 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,47-1,34 (m, 2H), 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,00 (t, J = 7,1 Hz, 3H). Masas (m/e): 412 (M+H) $^+$ .

#### 10 Ejemplo 65

##### 2-Cloro-5-(2-terc-butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il)-N,N-dietilbenzamida (Compuesto 65)

El compuesto 65 del título [140 mg, 3,24 mmoles, rendimiento: 25% (5 etapas)] se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 64, usando el ácido 2-cloro-5-bromobenzoico.

15 RMN  $^1\text{H}$  (dppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,77-7,70 (m, 1H), 7,60-7,57 (m, 1H), 7,36-7,30 (m, 1H), 7,09 (s, 1H), 4,05-3,95 (m, 2H), 3,92 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 3,85-3,67 (br, 2H), 3,43-3,30 (m, 2H), 3,19 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,14-2,00 (m, 1H), 1,71-1,58 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,46-1,36 (m, 2H), 1,28 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,06 (t, J = 7,1 Hz, 3H). Masas (m/e): 432, 434 (M+H) $^+$ .

#### Ejemplo 66

##### 20 Hidrocloruro de 5-(2-terc-butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il)-N,N-dietil-2-fluorobenzamida (Compuesto 66)

Una base libre del Compuesto 66 (225 mg, 0,54 mmoles, rendimiento: 28% (5 etapas)) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 64 usando el ácido 5-bromo-2-fluorobenzoico. La base libre obtenida se trató con 4 moles/l de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo para dar el compuesto 66 del título.

25 RMN  $^1\text{H}$  (dppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,82-7,75 (m, 1H), 7,63 (dd, J = 6,4, 2,1 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,08-7,00 (m, 1H), 4,05-3,96 (m, 2H), 3,92 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 3,58 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,43-3,31 (m, 2H), 3,25 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,14-1,98 (m, 1H), 1,70-1,57 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,47-1,34 (m, 2H), 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,08 (t, J = 7,1 Hz, 3H). Masas (m/e): 416 (M+H) $^+$ . (como la base libre)

#### Ejemplo 67

##### 3-Bromo-5-(2-terc-butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il)-N,N-dietilbenzamida (Compuesto 67)

30 El compuesto 67 del título [36 mg, 0,076 mmoles, rendimiento: 5% (5 etapas)] se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 64, usando el ácido 3,5-dibromobenzoico.

RMN  $^1\text{H}$  (dppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,98-7,95 (m, 1H), 7,66-7,64 (m, 1H), 7,32-7,29 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 4,06-3,98 (m, 2H), 3,93 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 3,53 (br, 2H), 3,45-3,33 (m, 2H), 3,29 (br, 2H), 2,14-1,97 (m, 1H), 1,70-1,57 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,47-1,35 (m, 2H), 1,31-1,06 (m, 6H). Masas (m/e): 476, 478 (M+H) $^+$ .

#### 35 Ejemplo 68

##### 3-(2-terc-Butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il)-piridina (Compuesto 68)

El compuesto 68 del título (76 mg, 0,26 mmoles, rendimiento: 9%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1, usando monohidrobromuro de 3-(bromoacetil)piridina y 4-aminometiltetrahidropirano.

40 RMN  $^1\text{H}$  (dppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,92 (dd, J = 1,9, 0,7 Hz, 1H), 8,43 (dd, J = 4,8, 1,9 Hz, 1H), 8,10 (td, J = 8,0, 1,9 Hz, 1H), 7,26 (ddd, J = 8,0, 4,8, 0,7 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 4,01 (dd, J = 11,8, 3,8 Hz, 2H), 3,95 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 3,40 (td, J = 11,8, 2,0 Hz, 2H), 2,15-2,05 (m, 1H), 1,66 (brd, J = 10,1 Hz, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,51-1,41 (m, 2H). Masas (m/e): 300 (M+H) $^+$ .

#### Ejemplo 69

##### 2-terc-Butil-4-(3-metoxifenil)-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol (Compuesto 69)

45 El compuesto 69 del título (290 mg, 0,88 mmoles, rendimiento: 14%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1, usando 2-bromo-3'-metoxiacetofenona y 4-aminometiltetrahidropirano.

RMN  $^1\text{H}$  (dppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,37-7,34 (m, 1H), 7,30 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,24 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,75 (ddd, J

= 7,9, 2,3, 1,3 Hz, 1H), 4,01 (dd, J = 11,4,4,0 Hz, 2H), 3,93 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,37 (td, J = 11,4, 1,9 Hz, 2H), 2,12-2,01 (m, 1H), 1,70-1,61 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,42 (dd, J = 13,0, 4,5 Hz, 2H). Masas (m/e): 329 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 70

##### 5 **2-terc-Butil-4-(3-nitrofenil)-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol (Compuesto 70)**

El compuesto 70 del título (918 mg, 2,69 mmoles, rendimiento: 27%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 45, usando 2-bromo-3'-nitroacetofenona.

10 RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 8,54 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 8,12 (td, J = 7,9, 2,0 Hz, 1H), 8,02 (dt, J = 7,9, 2,0 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 4,03 (dd, J = 11,4, 4,0 Hz, 2H), 3,96 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 3,40 (dt, J = 11,4, 1,9 Hz, 2H), 2,17-2,03 (m, 1H), 1,67 (brd, J = 12,7 Hz, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,52-1,42 (m, 2H). Masas (m/e): 344 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 71

##### 15 **3-(2-terc-Butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il)-N-metil-N-fenilbenzamida (Compuesto 71)**

El compuesto 71 del título (30 mg, 0,07 mmoles, rendimiento: 50%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 72, usando N-metilaniлина.

15 RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 7,75-7,73 (m, 2H), 7,23-6,96 (m, 8H), 4,01 (brd, J = 8,5 Hz, 2H), 3,90 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 3,51 (s, 3H), 3,38 (t, J = 11,7 Hz, 2H), 2,07-1,99 (m, 1H), 1,67-1,59 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,47-1,40 (m, 2H). Masas (m/e): 432 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 72

##### 20 **3-(2-terc-Butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il)-N-etilbenzamida (Compuesto 72)**

20 El Compuesto m (102 mg, 0,3 mmoles), obtenido en el ejemplo 13 de referencia, se disolvió en DMF (1,0 ml), y se le añadieron etilamina (36 µl, 0,45 mmoles), WSC·HCl (86 mg, 0,45 mmoles), y HOBt·H<sub>2</sub>O (69 mg, 0,45 mmoles), y después la mezcla se agitó a 60° durante 2 horas. Después de que la mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 50/50 hasta 10/90), para dar el compuesto 72 del título (67 mg, 0,18 mmoles, rendimiento: 60%).

25 RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 8,13 (s, 1H), 7,88 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,39 (brs, 1H), 3,86 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 3,50 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 1,84-1,63 (m, 6H), 1,47 (s, 9H), 1,27-1,20 (m, 6H), 1,06-0,96 (m, 2H). Masas (m/e): 368 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 30 Ejemplo 73

##### **N-{3-[2-terc-Butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]fenil}-N-metilamina (Compuesto 73)**

35 En una atmósfera de nitrógeno, el Compuesto 87 (201 mg, 0,58 mmoles), obtenido en el Ejemplo 87, se disolvió en diclorometano (3 ml), y se le añadieron diisopropiletilamina (0,14 ml, 0,79 mmoles) y cloroforniato de metilo (0,05 ml, 0,67 mmoles) a 0°C, y después la mezcla se agitó toda la noche a la temperatura ambiente. A la mezcla se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. En una atmósfera de nitrógeno, THF (3 ml) se enfrió hasta 0°C, y se le añadieron hidruro de litio y aluminio (55 mg, 1,45 mmoles), y el residuo obtenido (242 mg), y después la mezcla se agitó toda la noche a la temperatura ambiente. La mezcla se enfrió hasta 0°C, y se le añadieron agua (0,6 ml), una disolución acuosa de hidróxido de sodio de 2 moles/l (0,6 ml), y agua (1,8 ml), en este orden, y después la mezcla se agitó durante 2 horas. Después de que la mezcla se filtró a través de Celite, el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 99/1 hasta 1/99) para dar el compuesto 73 del título (131 mg, 0,40 mmoles, rendimiento: 69%).

#### Ejemplo 74

##### 45 **N-{3-[2-terc-Butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]fenil}-3,N-dimetil-butilamida (Compuesto 74)**

50 En una atmósfera de nitrógeno, el Compuesto 73 (42 mg, 0,13 mmoles), obtenido en el Ejemplo 73, se disolvió en dicloroetano (1 ml), y se le añadieron trietilamina (0,09 ml, 0,65 mmoles) y cloruro de isovalerilo (0,05 ml, 0,39 mmoles), y después la mezcla se agitó toda la noche a la temperatura ambiente. A la mezcla se añadió una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo =

99/1 hasta 1/99) para dar el compuesto 74 del título (35 mg, 0,09 mmoles, rendimiento: 66%).

RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 7,71 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,56 (brs, 1H), 7,37 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,96 (brd, J = 8,2 Hz, 1H), 4,02 (dd, J = 11,6, 3,7 Hz, 2H), 3,95 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 3,39 (t, J = 11,9 Hz, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,18-2,10 (m, 1H), 2,01 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 1,67 (brd, J = 12,8 Hz, 3H), 1,48 (s, 9H), 1,42 (dd, J = 12,5, 4,6, 2H), 0,84 (d, J = 6,6 Hz, 6H). Masas (m/e): 412 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 75

##### **N-{3-[2-terc-Butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]fenil}-N,N',N'-trimetilsulfamida (Compuesto 75)**

En una atmósfera de nitrógeno, el Compuesto 73 (42 mg, 0,13 mmoles), obtenido en el Ejemplo 73, se disolvió en acetonitrilo (1 ml), y se le añadieron trietilamina (0,04 ml, 0,26 mmoles) y cloruro de dimetilsulfamilo (0,02 ml, 0,17 mmoles), y después la mezcla se agitó toda la noche a la temperatura ambiente. A la mezcla se añadieron adicionalmente trietilamina (0,04 ml, 0,26 mmoles) y cloruro de dimetilsulfamilo (0,02 ml, 0,17 mmoles), y la mezcla se agitó toda la noche a temperatura ambiente. A la mezcla se añadió una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 99/1 hasta 1/99), para dar el compuesto 75 del título (28 mg, 0,06 mmoles, rendimiento: 50%).

RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 7,78 (s, 1H), 7,68 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,34 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,25-7,22 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 4,02 (dd, J = 11,6, 3,7 Hz, 2H), 3,94 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 3,42 (dt, J = 11,8, 1,7 Hz, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,17 (s, 6H), 2,09-2,02 (m, 1H), 1,66 (brd, J = 12,2 Hz, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,47-1,38 (m, 2H). Masas (m/e): 435 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 76

##### **Hidrocloruro de 3-(2-terc-butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il)-N,N-dietilbenzamida (Compuesto 76)**

Una base libre del Compuesto 76 (530 mg, 1,34 mmoles, rendimiento: 86%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 72, usando dietilamina. La base libre obtenida se trató con 4 moles/l de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo para dar el compuesto 76 del título.

RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 7,83 (dt, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,73 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,18 (dt, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 4,01 (dd, J = 11,4, 4,0 Hz, 2H), 3,93 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 3,59-3,51 (m, 2H), 3,38 (td, J = 11,4, 1,8 Hz, 2H), 3,32-3,25 (m, 2H), 2,11-2,02 (m, 1H), 1,68-1,61 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,47-1,36 (m, 2H), 1,25-1,13 (m, 6H). Masas (m/e): 398 (M+H)<sup>+</sup>, (como la base libre)

#### Ejemplo 77

##### **{3-[2-terc-Butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]fenil}-dietilamina (Compuesto 77)**

En una atmósfera de argón, el Compuesto 87 (115 mg, 0,37 mmoles), obtenido en el Ejemplo 87, se disolvió en DMSO (1,5 ml), y se le añadieron bromuro de etilo (83 µl, 1,11 mmoles) y carbonato de potasio (102 mg, 0,74 mmoles), y después la mezcla se agitó toda la noche a 50°C. Después de que la mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 65/35) para dar el compuesto 77 del título (53 mg, 0,14 mmoles, rendimiento: 39%).

RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 7,17 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 7,06 (brs, 1H), 7,00 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,57 (dd, J = 7,9, 2,5 Hz, 1H), 4,01 (dd, J = 11,2, 3,7 Hz, 2H), 3,91 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 3,42-3,33 (m, 6H), 2,09-2,03 (m, 1H), 1,68-1,62 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,44 (dt, J = 12,9, 4,5 Hz, 2H), 1,16 (t, J = 7,5 Hz, 6H). Masas (m/e): 370 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 78

##### **{3-[2-terc-Butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]fenil}etilamina (Compuesto 78)**

En la purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice del Ejemplo 77, el compuesto 78 del título (29 mg, 0,09 mmoles, rendimiento: 23%) se obtuvo a partir de otra fracción.

RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 7,22-7,03 (m, 4H), 6,49-6,46 (m, 1H), 4,00 (dd, J = 11,8, 3,6 Hz, 2H), 3,92 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 3,38 (dt, J = 11,8, 2,0 Hz, 2H), 3,20 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,17-2,02 (m, 1H), 1,67-1,59 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,48-1,43 (m, 2H), 1,26 (t, J = 7,1 Hz, 3H). Masas (m/e): 342 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 79

##### **N-{3-[2-terc-Butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]fenil}-N-metilbencenosulfonamida (Compuesto**

**79)**

El compuesto 79 del título (29 mg, 0,06 mmoles, rendimiento: 52%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 75, usando cloruro de bencenosulfonilo en lugar de cloruro de dimetilsulfamoilo. RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 7,72 (td, J = 7,9,1,1 Hz, 1H), 7,62-7,51 (m, 4H), 7,47-7,41 (m, 2H), 7,23 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,78 (ddd, J = 7,9, 2,2, 1,1 Hz, 1H), 4,02 (dd, J = 11,8, 3,8 Hz, 2H), 3,92 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 3,39 (dt, J = 11,8, 1,7 Hz, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,10-2,03 (m, 1H), 1,74-1,63 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,44 (dt, J = 13,0, 4,3 Hz, 2H). Masas (m/e): 468 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 80****N-[4-(N-{3-[2-terc-Butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]fenil}-N-metilsulfamoil)fenil]acetamida (Compuesto 80)**

El compuesto 80 del título (18 mg, 0,03 mmoles, rendimiento: 26%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 75, usando cloruro de 4-acetaminobencenosulfonilo en lugar de cloruro de dimetilsulfamoilo.

RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 7,71 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,61-7,52 (m, 4H), 7,34 (brs, 1H), 7,23 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,79-6,74 (m, 1H), 4,01 (dd, J = 11,9, 2,8 Hz, 2H), 3,92 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 3,39 (dt, J = 11,9, 2,0 Hz, 2H), 3,19 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,12-2,04 (m, 1H), 1,68-1,63 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,48-1,44 (m, 2H). Masas (m/e): 525 (M+H)<sup>+</sup>.

**15 Ejemplo 81****2-terc-Butil-4-(5-metilfuran-2-il)-1-(tetrahidrofuran-4-ilmetil)-1H-imidazol (Compuesto 81)****Etapa 1**

Se disolvió trimetilacetnitrilo (18,3 g, 0,22 mol) en etanol (12,8 ml, 0,22 mol), y se burbujeó ácido clorhídrico gaseoso en la mezcla a -20°C hasta que la mezcla se saturó con ácido clorhídrico gaseoso, y después la mezcla se agitó toda la noche a la temperatura ambiente. La mezcla se concentró, y los cristales brutos obtenidos se lavaron con éter isopropílico para dar etil-terc-butil-imidato (16,24 g, 98 mmoles, rendimiento: 45%). El etil-terc-butil-imidato así obtenido (16,24 g, 98 mmoles) se disolvió en metanol (17,5 ml), y se le añadió acetal dimetilílico de aminoacetaldehído (11,7 ml, 0,11 moles), y después la mezcla se agitó toda la noche a la temperatura ambiente. La mezcla se concentró, y al residuo se añadieron ácido clorhídrico concentrado (26,2 ml) y agua (17,5 ml). El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en agua (9 ml), y el pH de la mezcla se ajustó hasta 10 con carbonato de potasio, y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en etanol (175 ml), y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se lavó con éter diisopropílico para dar 2-terc-butil-1H-imidazol (9,7 g, 78,2 mmoles, rendimiento: 36%).

**Etapa 2**

El 2-terc-butil-1H-imidazol (1,0 g, 8,06 mmoles) obtenido en lo anterior se disolvió en 1,4-dioxano-agua (1/1) (38 ml), y se le añadieron carbonato de sodio, (2,56 g, 24,2 mmoles) y yodo (4,5 g, 17,7 mmoles), y después la mezcla se agitó toda la noche a la temperatura ambiente con agitación. A la mezcla se añadió ácido acético (70 ml), y la mezcla se lavó con una disolución acuosa saturada de tiosulfato de sodio con agitación. Después, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se lavó con éter diisopropílico para dar 4,5-diyodo-2-terc-butilimidazol (2,87 g, 7,65 mmoles, rendimiento: 95%).

**Etapa 3**

Se disolvió 4,5-diyodo-2-terc-butilimidazol (1,0 g, 2,66 mmoles), obtenido en lo anterior, en una disolución de etanol acuosa al 30% (44 ml), y se le añadió tiosulfato de sodio (2,68 g, 21,3 mmoles), y después la mezcla se puso a reflujo durante 2 días. La mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, y después se concentró. El residuo se lavó con agua para dar 4-yodo-2-terc-butilimidazol (532 mg, 2,13 mmoles, rendimiento: 80%).

**Etapa 4**

Se disolvió 4-yodo-2-terc-butilimidazol (337 mg, 1,35 mmoles), obtenido en lo anterior, en 1,4-dioxano-agua (2/1) (6 ml), y se le añadieron ácido 5-metilfuran-2-borónico (255 mg, 2,02 mmoles), carbonato de sodio (429 mg, 4,05 mmoles), y [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio (II) (55 mg, 0,07 mmoles), y después la mezcla se agitó a 100°C durante 3,5 horas. Después de que la mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, se le añadió una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en DMF (5 ml) en una atmósfera de argón, y se le añadió hidruro de sodio (139 mg, 3,47 mmoles) con enfriamiento con hielo, y después la mezcla se agitó a 60°C durante 30 minutos. Se le añadió metanosulfonato de (tetrahidropiran-4-il)metilo (270 mg, 1,39 mmoles), obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 45, y la mezcla se agitó toda la noche a 60°C. Después de que la mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se

purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 95/5 hasta 50/50) para dar el compuesto 81 del título (153 mg, 0,51 mmoles, rendimiento: 38%).

RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 7,01 (s, 1H), 6,43 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 5,98-5,96 (m, 1H), 4,00 (dd, J = 11,9, 3,8 Hz, 2H), 3,91 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 3,37 (dt, J = 11,9, 2,0 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,09-2,01 (m, 1H), 1,65-1,62 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,46-1,37 (m, 2H). Masas (m/e): 303 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 82

#### 3-(2-terc-Butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il)-N,N-bis(2,2,2-trifluoroetil)benzamida (Compuesto 82)

En una atmósfera de argón, el Compuesto m (118 mg, 0,35 mmoles), obtenido en el ejemplo 13 de referencia, se disolvió en una disolución de cloruro de tionilo/diclorometano (1/2) (3,9 ml), y la mezcla se puso a reflujo durante 6 horas. Después de que la mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano (1,3 ml), y se le añadió lentamente gota a gota una disolución de N,N-bis(2,2,2-trifluoroetil)amina (0,11 ml, 0,69 mmoles) en diclorometano (1,3 ml) con enfriamiento con hielo. Después de que la adición gota a gota se completó, la mezcla se agitó toda la noche a la temperatura ambiente. Se añadió a la mezcla una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo) para dar el compuesto 82 del título (2,5 mg, 0,005 mmoles, rendimiento: 1%). RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 7,92 (td, J = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 7,72 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,20 (td, J = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 4,32-4,18 (m, 4H), 4,02 (dd, J = 11,4, 3,5 Hz, 2H), 3,94 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 3,38 (dt, J = 11,4, 2,0 Hz, 2H), 2,12-2,04 (m, 1H), 1,66 (brd, J = 12,3 Hz, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,48-1,40 (m, 2H). Masas (m/e): 506 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 83

#### Hidrocloruro de 3-(2-terc-butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il)-N-etil-N-metilbenzamida (Compuesto 83)

Una base libre del Compuesto 83 (83 mg, 0,22 mmoles, rendimiento: 76%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 72, usando N-etilmetilamina en lugar de etilamina. La base libre obtenida se trató con 4 moles/l de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo para dar el compuesto 83 del título.

RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 7,83 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,35 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 4,01 (dd, J = 11,6, 3,7 Hz, 2H), 3,93 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 3,60-3,53 (m, 1H), 3,37 (dt, J = 11,6, 1,3 Hz, 2H), 3,39-3,26 (m, 1H), 3,07-2,94 (m, 3H), 2,09-2,02 (m, 1H), 1,65 (brd, J = 12,5 Hz, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,44 (dt, J = 12,5, 4,3 Hz, 2H), 1,26-1,12 (m, 3H). Masas (m/e): 384 (M+H)<sup>+</sup>. (como la base libre)

#### Ejemplo 84

#### 3-Bromo-5-[2-terc-Butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]piridina (Compuesto 84)

El compuesto del título 84 (89 mg, 0,24 mmoles, rendimiento: 24%) se obtuvo de la misma manera que en la etapa 4 del Ejemplo 81, usando el ácido 3-bromopiridin-5-borónico en lugar del ácido 5-metilfuran-2-borónico.

RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 8,81 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 4,02 (dd, J = 11,4, 3,2 Hz, 2H), 3,95 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 3,39 (td, J = 11,8, 1,9 Hz, 2H), 2,12-2,02 (m, 1H), 1,65 (brd, J = 10,7 Hz, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,42 (dt, J = 11,8, 3,8 Hz, 2H). Masas (m/e): 378, 380 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 85

#### 5-(2-terc-Butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il)-N,N-dietilnicotinamida (Compuesto 85)

##### Etapa 1

El Compuesto n (110 mg, 0,29 mmoles), obtenido en el ejemplo 14 de referencia, se disolvió en una disolución de etanol acuosa al 70% (1,0 ml), y se le añadió hidróxido de litio monohidratado (14 mg, 0,34 mmoles), y después la mezcla se puso a reflujo durante 1 hora. La mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, y después se concentró. Al residuo se añadió ácido clorhídrico 1 mol/l, y el pH de la mezcla se ajustó hasta 7. La mezcla se extrajo con cloroformo/alcohol isopropílico (6/1), y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se lavó con acetona/hexano (1/3) para dar ácido 3-(2-terc-butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il)nicotínico (95 mg, 0,277 mmoles, rendimiento: 97%).

##### Etapa 2

El compuesto 85 del título (53 mg, 0,13 mmoles, rendimiento: 48%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 72, usando el ácido 5-(2-terc-butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il)nicotínico obtenido en lo

anterior.

RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 8,98 (brs, 1H), 8,45 (brs, 1H), 8,11 (br, 1H), 7,21 (s, 1H), 4,02 (dd, J = 11,5, 2,9 Hz, 2H), 3,95 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 3,63-3,52 (m, 2H), 3,39 (t, J = 10,7 Hz, 2H), 3,37-3,26 (m, 2H), 2,13-2,03 (m, 1H), 1,68-1,63 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,42-1,36 (m, 2H), 1,18-1,12 (m, 6H). Masas (m/e): 399 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 5 Ejemplo 86

##### **{3-[2-terc-Butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]fenil]-piperidin-1-ilmetanona (Compuesto 86)**

El compuesto 86 del título (41 mg, 0,10 mmoles, rendimiento: 73%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 72, usando piperidina en lugar de etilamina.

10 RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 7,82 (dt, J = 7,9, 1,3 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,18 (dt, J = 7,9, 1,3 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 4,01 (dd, J = 11,4, 3,6 Hz, 2H), 3,93 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 3,72 (brs, 2H), 3,38 (td, J = 10,9, 1,8 Hz, 4H), 2,12-2,02 (m, 1H), 1,74-1,63 (m, 8H), 1,47 (s, 9H), 1,43-1,36 (m, 2H). Masas (m/e): 410 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 87

##### **3-[2-terc-Butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]fenilamina (Compuesto 87)**

15 El compuesto 70 (198 mg, 0,58 mmoles), obtenido en el Ejemplo 70, se disolvió en metanol/THF (2/1) (3 ml), y se le añadió paladio/carbón (20 mg, 10% en peso), y después la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 2,5 horas en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró para dar el compuesto 87 del título (201 mg, 0,64 mmoles, rendimiento: cuantitativo).

20 RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 7,19-7,17 (m, 1H), 7,15-7,09 (m, 2H), 7,07 (s, 1H), 6,53 (dt, J = 6,4, 2,5 Hz, 1H), 4,00 (dd, J = 11,2, 3,9 Hz, 2H), 3,91 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 3,37 (td, J = 11,8, 2,0 Hz, 2H), 2,09-2,00 (m, 1H), 1,68-1,62 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,45-1,38 (m, 2H). Masas (m/e): 314 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 88

##### **N-{3-[2-terc-Butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]fenil}-N-metil-metanosulfonamida (Compuesto 88)**

25 El compuesto 88 del título (22 mg, 0,04 mmoles, rendimiento: 14%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 75, usando cloruro de metanosulfonilo en lugar de cloruro de dimetilsulfamoilo. RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 7,76 (s, 1H), 7,67 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,35 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 4,02 (dd, J = 11,5, 3,9 Hz, 2H), 3,94 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 3,39 (t, J = 11,5 Hz, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,87 (s, 3H), 2,10-2,05 (m, 1H), 1,69-1,62 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,43-1,38 (m, 2H). Masas (m/e): 406 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 89

##### **3-(2-terc-Butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il)-N,N-dietilacrilamida (Compuesto 89)**

El compuesto 89 del título (60 mg, 0,17 mmoles, rendimiento: 84%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 72, usando el Compuesto t obtenido en el Ejemplo 20 de referencia.

35 RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 7,51 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,02-3,95 (m, 2H), 3,89 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 3,48 (q, J = 7,2 Hz, 4H), 3,42-3,30 (m, 2H), 2,10-1,94 (m, 1H), 1,66-1,51 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,45-1,33 (m, 2H), 1,25-1,09 (m, 6H). Masas (m/e): 348 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 90

##### **3-(2-terc-Butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il)-N,N-bis(2,2,2-trifluoroetil)acrilamida (Compuesto 90)**

40 El Compuesto t (50 mg, 0,17 mmoles), obtenido en el ejemplo 20 de referencia, se disolvió en cloruro de tionilo (1,0 ml), y la mezcla se agitó a reflujo durante 1 hora. El cloruro de tionilo se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en diclorometano (2 ml). Después, se le añadieron diisopropiletilamina (45 µl, 0,26 mmoles) y bis(2,2,2-trifluoro)etilamina (56 µl, 0,34 mmoles), y la mezcla se agitó a reflujo durante 1 hora. Después de que la mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, se le añadió una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de capa fina preparativa (cloroformo/metanol = 90/10). Los cristales brutos obtenidos se resuspendieron en hexano para dar el compuesto 90 del título (16 mg, 0,034 mmoles, rendimiento: 20%).

50 RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 7,62 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,96 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 4,24 (q, J = 8,5 Hz, 4H), 4,02-3,95 (m, 2H), 3,90 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 3,42-3,30 (m, 2H), 2,09-1,91 (m, 1H), 1,65-1,50 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,45-1,31 (m, 2H). Masas (m/e): 456 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 91****3-(2-terc-Butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il)-N,N-dietiltioacrilamida (Compuesto 91)**

El compuesto 89, obtenido en el Ejemplo 89, se disolvió en DME (1,0 ml), y se le añadió reactivo de Lawesson (103 mg, 0,25 mmoles), y después la mezcla se agitó toda la noche a reflujo. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía de capa fina preparativa (hexano/acetato de etilo = 70/30) para dar el compuesto 91 del título (11 mg, 0,030 mmoles, rendimiento: 17%).

RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 7,84 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,16-4,06 (m, 2H), 4,05-3,95 (m, 2H), 3,89 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 3,74 (q, J' = 7,2 Hz, 2H), 3,42-3,30 (m, 2H), 2,06-1,95 (m, 1H), 1,66-1,55 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,44-1,20 (m, 8H). Masas (m/e): 364 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 92****3-(2-terc-Butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il)-N,N-dipropilacrilamida (Compuesto 92)**

El compuesto 92 del título (11 mg, 0,029 mmoles, rendimiento: 35%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 72, usando el Compuesto t obtenido en el Ejemplo 20 de referencia y dipropilamina.

RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 7,49 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,05-3,95 (m, 2H), 3,88 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 3,42-3,30 (m, 6H), 2,06-1,97 (m, 1H), 1,66-1,55 (m, 6H), 1,45 (s, 9H), 1,45-1,35 (m, 2H), 1,00-0,87 (m, 6H). Masas (m/e): 376 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 93****3-(2-terc-Butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il)-N-metil-N-(1-metiletil)acrilamida (Compuesto 93)**

El compuesto 93 del título (97 mg, rendimiento: 82%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 89, usando isopropilmetilamina en lugar de dietilamina.

RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 7,49 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,50-4,35 (m, 1H), 4,03-3,94 (m, 2H), 3,88 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 3,41-3,29 (m, 2H), 2,92 (brs, 3H), 2,08-1,95 (m, 1H), 1,65-1,54 (m, 2H), 1,48-1,30 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,16 (brs, 6H). Masas (m/e): 348 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 94****3-[2-terc-Butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-N-(2-metoxietil)-N-metilbenzamida (Compuesto 94)**

El compuesto 94 del título (77 mg, rendimiento: 92%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 72, usando N-(2-metoxietil)metilamina en lugar de etilamina.

RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 7,83 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,36 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 4,03-3,98 (m, 2H), 3,93 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 3,75-3,65 (m, 2H), 3,50-3,25 (m, 6H), 3,15-2,95 (m, 3H), 2,11-1,98 (m, 1H), 1,68-1,63 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,45-1,39 (m, 3H). Masas (m/e): 414 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 95****Dietilamida del ácido 6-[2-terc-butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]piridin-2-carboxílico (Compuesto 95)****Etapa 1**

La 2-bromo-6-[2-terc-butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-piridina (679 mg, 1,79 mmoles, rendimiento: 61%) se obtuvo de la misma manera que en la etapa 4 del Ejemplo 81, usando el ácido 6-bromopiridin-2-borónico en lugar del ácido 5-metilfuran-2-borónico.

**Etapa 2**

El éster propílico del ácido 6-[2-terc-butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-piridin-2-carboxílico (380 mg, 0,99 mmoles, rendimiento: 75%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 14 de referencia, usando 2-bromo-6-[2-terc-butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-piridina, obtenida en lo anterior, en lugar del Compuesto 84.

**Etapa 3**

El compuesto 95 del título (16 mg, rendimiento: 28%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 85, usando éster propílico del ácido 6-[2-terc-butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-piridin-2-carboxílico, obtenido en lo anterior, en lugar del Compuesto n.

RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 8,00 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,74 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,35 (t, J = 8,1, Hz, 1H), 4,03-3,94 (m, 4H), 3,57 (q, J = 8,1 Hz, 2H), 3,41-3,33 (m, 4H), 2,20-1,85 (m, 2H), 1,72-1,60 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,31-1,19 (m, 7H). Masas (m/e): 399 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 96

#### 5 4-[2-terc-Butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-N,N-dietilpiridin-2-carboxamida (Compuesto 96)

##### Etapa 1

La 4-[2-terc-butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-2-cloropiridina (435 mg, 1,30 mmoles, rendimiento: 62%) se obtuvo de la misma manera que en la etapa 4 del Ejemplo 81, usando el ácido 2-cloropiridin-4-borónico en lugar del ácido 5-metilfuran-2-borónico.

##### 10 Etapa 2

El éster propílico del ácido 4-[2-terc-butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-piridin-2-carboxílico (290 mg, 0,75 mmoles, rendimiento: 63%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 14 de referencia, usando 4-[2-terc-butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-2-cloropiridina, obtenida en lo anterior, en lugar del Compuesto 84.

##### 15 Etapa 3

El compuesto 96 del título (20 mg, 0,05 mmoles, rendimiento: 42%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 85, usando el éster propílico del ácido 4-[2-terc-butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-piridin-2-carboxílico, obtenido en lo anterior, en lugar del Compuesto n.

20 RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 8,49 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,72 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 4,04-3,95 (m, 4H), 3,55 (q, J = 5,4 Hz, 2H), 3,43-3,33 (m, 4H), 2,15-1,08 (m, 1H), 1,70-1,62 (m, 2H), 1,49-1,43 (m, 11H), 1,28 (t, J = 5,4 Hz, 3H), 1,15 (t, J = 5,4 Hz, 3H). Masas (m/e): 399 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 97

#### 5-[2-terc-Butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-N-ciclobutil-N-metilnicotinamida (Compuesto 97)

25 El compuesto 97 del título (12 mg, 0,03 mmoles, rendimiento: 27%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 85, usando N-ciclobutil-N-metilamina.

RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 8,98 (s,1H), 8,42 (s, 1H), 8,10 (s, 1H) 7,20 (s, 1H), 4,43-4,15 (m, 1H), 4,04-3,94 (m, 4H), 3,38 (t, J = 10,8 Hz, 2H), 3,15-3,08 (m, 3H), 2,35-2,00 (m, 5H), 1,80-1,62 (m, 3H), 1,51-1,40 (m, 12H). Masas (m/e): 411 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 98

#### 30 4-[2-terc-Butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-N,N-dietiltiofen-2-carboxamida (Compuesto 98)

El compuesto 98 del título (45 mg, 0,11 mmoles, rendimiento: 56%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 102 mencionado más abajo, usando N,N-dietilamina.

35 RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 7,57 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,03-3,90 (m, 4H), 3,56 (q, J = 8,1 Hz, 4H), 3,37 (t, J = 10,8 Hz, 2H), 2,16-1,95 (m, 1H), 1,66-1,61 (m, 2H), 1,50-1,43 (m, 11H), 1,27-1,22 (m, 6H). Masas (m/e): 404 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 99

#### 3-[2-terc-Butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida (Compuesto 99)

40 El compuesto 209 (42 mg, 0,10 mmoles), obtenido en el Ejemplo 209 mencionado más abajo, se disolvió en DMP (1 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después, se le añadieron hidruro de sodio (20 mg, 0,50 mmoles) y yoduro de metilo (31 µl, 0,50 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Se añadió agua a la mezcla con enfriamiento con hielo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de capa fina preparativa (acetato de etilo/hexano = 70/30) para dar el compuesto 99 del título (35 mg, 0,08 mmoles, rendimiento: 80%).

45 RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 7,87 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,38 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,20 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,14 (m, 1H), 4,15-3,92 (m, 6H), 3,37 (t, J = 10,8 Hz, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,15-1,99 (m; 1H), 1,74-1,62 (m, 2H), 1,53-1,33 (m, 11H). Masas (m/e): 438 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 100****Bencenosulfonato de N-sec-butil-3-[2-terc-butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-N-metilbenzamida (Compuesto 100)**

## Etapa 1

- 5 La N-sec-butil-3-[2-terc-butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]benzamida (170 mg, 0,43 mmoles, rendimiento: 85%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 72, usando sec-butilamina en lugar de etilamina.

## Etapa 2

- 10 Una base libre del compuesto del título (110 mg, 0,27 mmoles, rendimiento: 70%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 99 usando N-sec-butil-3-[2-terc-butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]benzamida obtenida en lo anterior. Adicionalmente, la base libre obtenida se disolvió en terc-butilmetil-éter y se trató con ácido bencenosulfónico (43 mg, 0,27 mmoles) para dar el compuesto 100 del título (130 mg, 0,23 mmoles, rendimiento: 85%).

- 15 RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 7,82 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,35 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,16 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 4,03-3,90 (m, 4H), 3,83-3,72 (m, 1H), 3,37 (t, J = 10,8 Hz, 2H), 2,91-2,75 (m, 3H), 2,07-2,02 (m, 1H), 1,67-1,60 (m, 4H), 1,49-1,45 (m, 11H), 1,22-1,12 (m, 3H), 0,98-0,79 (m, 3H). (como la base libre) Masas (m/e): 412 (H+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 101****5-[2-terc-Butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-N,N-dietilfuran-2-carboxamida (Compuesto 101)**

## 20 Etapa 1

La dietilamida del ácido 5-bromofuran-2-carboxílico (3,29g, 13,35 mmoles, rendimiento: 85%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 9, usando el ácido 5-bromofuran-2-carboxílico en lugar del Compuesto c.

## Etapa 2

- 25 En una atmósfera de argón, la dietilamida del ácido 5-bromofuran-2-carboxílico (245 mg, 1,00 mmoles) obtenida en lo anterior se disolvió en THF, y se le añadió una disolución de n-butil-litio en n-hexano (1,60 moles/l; 750 µl, 1,20 mmoles) a -78°C, y después la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. A la mezcla se añadió cloruro de tributilestano (272 µl, 1,00 mmol), y la mezcla se agitó a -50°C durante 3 horas. A la mezcla se añadió ácido clorhídrico 1,0 mol/l (3,0 ml) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 80/20) para dar N,N-dietil-5-tributilestannilfuran-2-carboxamida (150 mg, 0,33 mmoles, rendimiento: 33%).

## 30 Etapa 3

- El Compuesto u (70 mg, 0,20 mmoles), obtenido en el ejemplo 21 de referencia, se disolvió en DMF, y se le añadieron N,N-dietil-5-tributilestannilfuran-2-carboxamida (145 mg, 0,32 mmoles), obtenida en lo anterior, tetraquis(trifenilfosfina)paladio (12 mg, 0,01 mmoles) y cloruro de litio (42 mg, 1,00 mmoles), y después la mezcla se agitó a 110°C durante 2 horas. Después de que la mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, se le añadió una disolución acuosa saturada de fluoruro de amonio (5 ml), y la mezcla se agitó durante 10 minutos. El sólido precipitado se eliminó mediante filtración con Celite, y se añadió agua al filtrado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 50/50) para dar el compuesto 101 del título (70 mg, 0,18 mmoles, rendimiento: 90%).

- 45 RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 7,26 (s, 1H), 6,99 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 6,65 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,03-3,91 (m, 4H), 3,58 (q, J = 5,4 Hz, 4H), 3,37 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 2,09-2,00 (m, 1H), 1,68-1,60 (m, 2H), 1,46-1,43 (m, 11H), 1,28 (t, J = 5,4 Hz, 6H). Masas (m/e): 388 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 102****4-[2-terc-Butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-N-etil-N-metiltofen-2-carboxamida (Compuesto 102)**

## Etapa 1

- 50 El Compuesto u (70 mg, 0,20 mmoles), obtenido en el ejemplo 21 de referencia, se disolvió en dioxano (2 ml) y agua

(1 ml), y se le añadieron éster pinacólico del ácido 2-carboxitiofen-4-borónico (91 mg, 0,36 mmoles), aducto 1:1 de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-dicloropaladio/diclorometano (12 mg, 0,01 mmoles), y carbonato de sodio (64 mg, 0,60 mmoles), y después la mezcla se agitó a 110°C durante 8 horas. Después de que la mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, se le añadió agua (5 ml), y el pH de la mezcla se ajustó hasta 7,0 con ácido clorhídrico 1 mol/l. La mezcla se purificó mediante cromatografía en columna con resina HP-20 (eluida con agua y después con metanol) para dar ácido 4-[2-terc-butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-tiofen-2-carboxílico (120 mg, 0,18 mmoles, rendimiento: cuantitativo).

#### Etapa 2

El compuesto 102 del título (14 mg, 0,04 mmoles, rendimiento: 12%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 72, usando el ácido 4-[2-terc-butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-tiofen-2-carboxílico obtenido en lo anterior y N-etil-N-metilamina. RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 7,59 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,03-3,90 (m, 4H), 3,59 (q, J = 8,1 Hz, 2H), 3,37 (t, J = 10,8 Hz, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,11-2,00 (m, 1H), 1,74-1,62 (m, 2H), 1,46-1,43 (m, 11H), 1,24 (t, J = 8,1 Hz, 3H). Masas (m/e): 390 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 103

##### 3-[2-terc-Butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-N-(2-dimetilaminoetil)-N-metilbenzamida (Compuesto 103)

El compuesto 103 del título (34 mg, 0,08 mmoles, rendimiento: 53%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 72, usando N,N,N'-trimetiletilendiamina en lugar de etilamina.

RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 7,84 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,36 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 4,04-3,92 (m, 4H), 3,68-3,60 (m, 2H), 3,39 (q, J = 10,8 Hz, 2H), 3,12-2,88 (m, 3H), 2,64-2,48 (m, 2H), 2,36-1,99 (m, 7H), 1,68-1,60 (m, 2H), 1,48-1,45 (m, 11H). Masas (m/e): 427 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 104

##### 3-[2-terc-Butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-N-etil-N-(2-fluoroetil)benzamida (Compuesto 104)

El compuesto 104 del título (30 mg, 0,07 mmoles, rendimiento: 72%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 99, usando yodoetano en lugar de yodometano, y el Compuesto 210 obtenido en el Ejemplo 210 mencionado más abajo. RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 7,83 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,36 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 4,80-4,52 (m, 2H), 4,03-3,91 (m, 4H), 3,82-3,62 (m, 2H), 3,52-3,33 (m, 4H), 2,11-1,95 (m, 1H), 1,67-1,63 (m, 2H), 1,47-1,40 (m, 11H), 1,20-1,12 (m, 3H). Masas (m/e): 416 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 105

##### 6-[2-terc-Butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-N-etil-N-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2-carboxamida (Compuesto 105)

El compuesto 105 del título (27 mg, 0,06 mmoles, rendimiento: 60%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 99, usando yodoetano en lugar de yodometano, y el Compuesto 211 obtenido en el Ejemplo 211 mencionado más abajo. RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 8,05 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,79 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,59-7,39 (m, 2H), 4,53 (q, J = 8,1 Hz, 1H), 4,21 (q, J = 8,1 Hz, 1H), 4,04-3,95 (m, 4H), 3,74-3,57 (m, 2H), 3,38 (t, J = 10,8 Hz, 2H), 2,13-2,06 (m, 1H), 1,68-1,64 (m, 1H), 1,49-1,45 (m, 11H), 1,32-1,18 (m, 4H). Masas (m/e): 453 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 106

##### 5-[2-terc-Butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-N-etil-N-metilfuran-2-carboxamida (Compuesto 106)

El compuesto 106 del título (40 mg, 0,11 mmoles, rendimiento: 3%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 72, usando N-etilmetilamina en lugar de dietilamina.

RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 7,27 (s, 1H), 6,97 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,02-3,91 (m, 4H), 3,61 (q, J = 5,4 Hz, 2H), 3,36 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,07-1,94 (m, 2H), 1,66-1,61 (m, 1H), 1,46-1,42 (m, 11H), 1,27 (t, J = 5,4 Hz, 3H). Masas (m/e): 374 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 107

##### 5-[2-terc-Butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-N,N-dietilisoxazol-3-carboxamida (Compuesto 107)

#### Etapa 1

El éster etílico del ácido 5-[2-terc-butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]isoxazol-3-carboxílico (70 mg, 0,19 mmoles, rendimiento: 32%) se obtuvo de la misma manera que en la etapa 3 del Ejemplo 101, usando 5-éster

etílico del ácido tributilestannilisoaxazol-3-carboxílico obtenido mediante el método descrito en Tetrahedron, vol. 47, p. 5111 (1991).

#### Etapa 2

- 5 El compuesto 107 del título (25 mg, 0,06 mmoles, rendimiento: 36%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 85, usando ésteretílico del 5-[2-terc-butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]isoaxazol-3-carboxílico obtenido en lo anterior.

RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 7,33 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 4,03-3,95 (m, 4H), 3,58-3,54 (m, 4H), 3,38 (t, J = 10,8 Hz, 2H), 2,10-2,03 (m, 1H), 1,77-1,61 (m, 2H), 1,46-1,41 (m, 11H), 1,24-1,19 (m, 6H). Masas (m/e): 389 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 108

- 10 **2-[2-terc-Butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-N,N-dietilisonicotinamida (Compuesto 108)**

#### Etapa 1

Un producto de 2-terc-butil-1-(tetrahidropiran-4-il)metil-4-tributilestannil-1H-imidazol apenas purificado se obtuvo de la misma manera que en la etapa 2 del Ejemplo 101, usando el Compuesto u en lugar de la dietilamida de ácido 5-bromofuran-2-carboxílico, y el producto apenas purificado resultante se usó en la etapa subsiguiente sin purificación.

- 15 Etapa 2

El 2-[2-terc-butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]isonicotinonitrilo (60 mg, 0,19 mmoles, rendimiento: 12%) se obtuvo de la misma manera que en la etapa 3 del Ejemplo 101, usando 2-terc-butil-1-(tetrahidropiran-4-il)metil-4-tributilestannil-1H-imidazol obtenido en lo anterior y 2-cloroisonicotinonitrilo.

#### Etapa 3

- 20 El ácido 2-[2-terc-butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]isonicotínico (100 mg, 0,29 mmoles, rendimiento: cuantitativo) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1 de referencia, usando 2-[2-terc-butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]isonicotinonitrilo obtenido en lo anterior.

#### Etapa 4

- 25 El compuesto 108 del título (35 mg, 0,09 mmoles, rendimiento: 88%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 72, usando el ácido 2-[2-terc-butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]isonicotínico obtenido en lo anterior y dietilamina.

RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 8,53 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,03 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,01-3,93 (m, 4H), 3,60-3,52 (m, 2H), 3,36 (t, J = 10,8 Hz, 2H), 3,33-3,27 (m, 2H), 2,19-2,05 (m, 1H), 1,68-1,64 (m, 2H), 1,47-1,39 (m, 11H), 1,30-1,12 (m, 6H). Masas (m/e): 399 (M+H)<sup>+</sup>.

- 30 **Ejemplo 109**

#### 2-[2-terc-Butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-N,N-dietiltiazol-5-carboxamida (Compuesto 109)

#### Etapa 1

La dietilamida de ácido 2-bromotiazol-5-carboxílico (131 mg, 0,50 mmoles, 34%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 72, usando el ácido 2-bromo-5-tiazolcarboxílico y dietilamina.

- 35 Etapa 2

El compuesto 109 del título (33 mg, 0,08 mmoles, rendimiento: 33%) se obtuvo de la misma manera que en la etapa 2 a 3 del Ejemplo 101, usando dietilamida de ácido 2-bromotiazol-5-carboxílico obtenida en lo anterior.

RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 7,95 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 4,02-3,93 (m, 4H), 3,54 (q, J = 8,1 Hz, 4H), 3,36 (t, J = 10,8 Hz, 2H), 2,11-2,04 (m, 1H), 1,68-1,60 (m, 2H), 1,47-1,40 (m, 11H), 1,25 (t, J = 8,1 Hz, 6H). Masas (m/e): 405 (M+H)<sup>+</sup>.

- 40 **Ejemplo 110**

#### 4-[2-terc-Butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-N,N-dietilfuran-2-carboxamida (Compuesto 110)

#### Etapa 1

- 45 La dietilamida de ácido 4-bromofuran-2-carboxílico (25 mg, 0,10 mmoles, rendimiento: 70%) se obtuvo de la misma manera que en la etapa 1 del Ejemplo 101, usando el ácido 4-bromofuran-2-carboxílico obtenido mediante el método descrito en J. Org. Chem., vol. 41, p. 2840 (1976), en lugar del ácido 5-bromofuran-2-carboxílico.

## Etapa 2

El compuesto 110 del título (20 mg, 0,05 mmoles, rendimiento: 52%) se obtuvo de la misma manera que en la etapa 3 del Ejemplo 101, usando dietilamida de ácido 4-bromofuran-2-carboxílico obtenida en lo anterior y 2-terc-butil-1-(tetrahidropiran-4-il)metil-4-tributilestannil-1H-imidazol obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 108.

5 RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 7,78 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,03-3,89 (m, 4H), 3,57 (q, J = 5,4 Hz, 4H), 3,37 (t, J = 10,8 Hz, 2H), 2,09-2,00 (m, 1H), 1,68-1,61 (m, 2H), 1,45-1,38 (m, 11H), 1,24 (t, J = 5,4 Hz, 6H). Masas (m/e): 388 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 111**

10 **2-[2-terc-Butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-N-metil-N-propiltiazol-5-carboxamida (Compuesto 111)**

## Etapa 1

La 2-bromo-N-metil-N-propiltiazol-5-carboxamida (130 mg, 0,49 mmoles, rendimiento: 68%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 72, usando N-metilpropilamina y el ácido 2-bromo-5-tiazolcarboxílico.

## Etapa 2

15 El compuesto 111 del título (60 mg, 0,15 mmoles, rendimiento: 49%) se obtuvo de la misma manera que en la etapa 3 del Ejemplo 101, usando 2-bromo-N-metil-N-propiltiazol-5-carboxamida obtenida en lo anterior y 2-terc-butil-1-(tetrahidropiran-4-il)metil-4-tributilestannil-1H-imidazol obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 108.

20 RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 7,94 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 4,02-3,89 (m, 4H), 3,52-3,46 (m, 2H), 3,36 (q, J = 10,8 Hz, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,12-2,02 (m, 1H), 1,72-1,60 (m, 4H), 1,47-1,36 (m, 11H), 0,93 (t, J = 8,1 Hz, 3H). Masas (m/e): 405 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 112**

**5-[2-terc-Butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-N,N-dietilfuran-3-carboxamida (Compuesto 112)**

## Etapa 1

25 La 5-bromo-N,N-dietilfuran-3-carboxamida (200 mg, 0,81 mmoles, rendimiento: 81%) se obtuvo de la misma manera que en la etapa 1 del Ejemplo 101, usando el ácido 5-bromofuran-3-carboxílico en lugar del ácido 5-bromofuran-2-carboxílico.

## Etapa 2

30 El compuesto 112 del título (35 mg, 0,09 mmoles, rendimiento: 36%) se obtuvo de la misma manera que en la etapa 3 del Ejemplo 101, usando 5-bromo-N,N-dietilfuran-3-carboxamida obtenida en lo anterior y 2-terc-butil-1-(tetrahidropiran-4-il)metil-4-tributilestannil-1H-imidazol obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 108.

RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 7,63 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,03-3,91 (m, 4H), 3,50 (q, J = 8,1 Hz, 4H), 3,37 (t, J = 10,8 Hz, 2H), 2,10-2,02 (m, 1H), 1,69-1,60 (m, 2H), 1,46-1,38 (m, 11H), 1,21 (t, J = 8,1 Hz, 6H). Masas (m/e): 388 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 113**

35 **4-[2-terc-Butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-N-(2,2-difluoroetil)-N-metiltiofen-2-carboxamida (Compuesto 113)**

El compuesto 113 del título (50 mg, 0,12 mmoles, rendimiento: 59%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 99, usando el Compuesto 212 obtenido en el Ejemplo 212 mencionado más abajo.

40 RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 7,68 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,28-5,83 (m, 1H), 3,99-3,84 (m, 6H), 3,42-3,32 (m, 5H), 2,10-2,01 (m, 1H), 1,69-1,58 (m, 2H), 1,49-1,40 (m, 11H). Masas (m/e): 426 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 114**

**4-[2-terc-Butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-N,N-dietil-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamida (Compuesto 114)**

## Etapa 1

45 La 4-bromo-N,N-dietil-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamida (669 mg, 2,59 mmoles, rendimiento: 41%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 72, usando el ácido 4-bromo-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico y dietilamina.

## Etapa 2

El compuesto 114 del título (55 mg, 0,14 mmoles, rendimiento: 12%) se obtuvo de la misma manera que en la etapa 3 del Ejemplo 101, usando 4-bromo-N,N-dietil-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamida obtenida en lo anterior y 2-terc-butil-1-(tetrahidropiran-4-il)metil-4-tributylestannil-1H-imidazol obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 108.

- 5 RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 6,99 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,02-3,87 (m, 4H), 3,72 (s, 3H), 3,55 (q, J = 8,1 Hz, 4H), 3,36 (t, J = 10,8 Hz, 2H), 2,08-2,00 (m, 1H), 1,67-1,62 (m, 2H), 1,45-1,37 (m, 11H), 1,21 (t, J = 8,1 Hz, 6H). Masas (m/e): 401 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 115**

10 **4-[2-terc-Butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-N-(2-metoxietil)-N-metiltiofen-2-carboxamida (Compuesto 115)**

El compuesto 115 del título (25 mg, 0,06 mmoles, rendimiento: 40%) se obtuvo de la misma manera que en la etapa 2 del Ejemplo 102, usando N-(2-metoxietil)metilamina en lugar de N-etilmetilamina.

- 15 RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 7,65 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,03-3,90 (m, 4H), 3,75-3,72 (m, 2H), 3,65-3,61 (m, 2H), 3,41-3,33 (m, 5H), 3,27 (s, 3H), 2,09-2,00 (m, 1H), 1,67-1,57 (m, 2H), 1,45-1,39 (m, 11H). Masas (m/e): 420 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 116**

20 **4-[2-terc-Butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-N-etil-N-(2-hidroxietil)tiofen-2-carboxamida (Compuesto 116)**

El compuesto 116 del título (25 mg, 0,06 mmoles, rendimiento: 40%) se obtuvo de la misma manera que en la etapa 2 del Ejemplo 102, usando 2-(etilamino)etanol en lugar de N-etilmetilamina.

- RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 7,66 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,03-3,97 (m, 2H), 3,93-3,85 (m, 4H), 3,71-3,62 (m, 4H), 3,36 (t, J = 10,8 Hz, 2H), 2,14-1,97 (m, 1H), 1,67-1,62 (m, 2H), 1,49-1,37 (m, 11H), 1,21 (t, J = 8,1 Hz, 3H). Masas (m/e): 420 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 117**

25 **5-[2-terc-Butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-N-etil-N-(2,2,2-trifluoroetil)isoxazol-3-carboxamida (Compuesto 117)**

El compuesto del título (16 mg, 0,04 mmoles, rendimiento: 36%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 105, usando el Compuesto 213 obtenido en el Ejemplo 213 mencionado más abajo.

- 30 RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 7,34 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,60-4,11 (m, 2H), 4,08-3,90 (m, 4H), 3,87-3,63 (m, 2H), 3,37 (t, J = 11,6 Hz, 2H), 2,15-1,98 (m, 1H), 1,69-1,57 (m, 2H), 1,51-1,39 (m, 11H), 1,31-1,18 (m, 3H). Masas (m/e): 443 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 118**

35 **4-[2-terc-Butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-N-cianometil-N-metiltiofen-2-carboxamida (Compuesto 118)**

## Etapa 1

La 4-bromo-N-cianometil-N-metiltiofen-2-carboxamida (325 mg, 1,25 mmoles, rendimiento: 84%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 72, usando el ácido 4-bromotiofen-2-carboxílico y el hidrocloreto de metilaminoacetónitrilo.

## Etapa 2

- 40 El compuesto 118 del título (150 mg, 0,37 mmoles, rendimiento: 47%) se obtuvo de la misma manera que en la etapa 3 del Ejemplo 101, usando 4-bromo-N-cianometil-N-metiltiofen-2-carboxamida obtenida en lo anterior y 2-terc-butil-1-(tetrahidropiran-4-il)metil-4-tributylestannil-1H-imidazol obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 108.

RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 7,71 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,06-3,89 (m, 4H), 3,44-3,31 (m, 5H), 2,13-1,99 (m, 1H), 1,71-1,56 (m, 2H), 1,51-1,37 (m, 11H). Masas (m/e): 401 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 119**

45 **4-[2-terc-Butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-N-metil-N-(piridin-2-il)tiofen-2-carboxamida (Compuesto 119)**

## Etapa 1

La 4-bromo-N-metil-N-(piridin-2-il)tiofen-2-carboxamida (100 mg, 0,34 mmoles, rendimiento: 67%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 72, usando el ácido 4-bromotiofen-2-carboxílico y 2-metilaminopiridina.

## Etapa 2

- 5 El compuesto 119 del título (40 mg, 0,09 mmoles, rendimiento: 46%) se obtuvo de la misma manera que en la etapa 3 del Ejemplo 101, usando 4-bromo-N-metil-N-(piridin-2-il)tiofen-2-carboxamida obtenida en lo anterior y 2-terc-butil-1-(tetrahidropiran-4-il)metil-4-tributylestannil-1H-imidazol obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 108.

10 RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 8,52 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,75-7,39 (m, 2H), 7,29-7,22 (m, 1H), 7,20-7,07 (m, 2H), 6,81 (s, 1H), 4,05-3,81 (m, 4H), 3,56 (s, 3H), 3,35 (t, J = 10,8 Hz, 2H), 2,07-1,93 (m, 1H), 1,67-1,54 (m, 2H), 1,48-1,34 (m, 11H). Masas (m/e): 439 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 120****2-[2-terc-Butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-N,N-dietiltiazol-4-carboxamida (Compuesto 120)**

## Etapa 1

- 15 El éster etílico del ácido 2-[2-terc-butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]tiazol-4-carboxílico (220 mg, 0,58 mmoles, rendimiento: 58%) se obtuvo de la misma manera que en la etapa 3 de Ejemplo 101, usando el éster etílico del ácido 2-bromotiazol-4-carboxílico y 2-terc-butil-1-(tetrahidropiran-4-il)metil-4-tributylestannil-1H-imidazol obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 108.

## Etapa 2

- 20 El compuesto 120 del título (18 mg, 0,04 mmoles, rendimiento: 44%) se obtuvo de la misma manera que en la etapa 3 del Ejemplo 95, usando el éster etílico del ácido 2-[2-terc-butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]tiazol-4-carboxílico obtenido en lo anterior.

RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 7,62 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 4,06-3,90 (m, 4H), 3,57 (q, J = 7,1 Hz, 4H), 3,44-3,30 (m, 2H), 2,16-1,99 (m, 1H), 1,72-1,59 (m, 2H), 1,52-1,37 (m, 11H), 1,23 (t, J = 7,1 Hz, 6H). Masas (m/e): 405 (M±H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 121**

- 25 **4-[2-terc-Butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-N-metiltiofen-2-carboxamida (Compuesto 121)**

## Etapa 1

- 30 Se disolvió 1-cloro-2-metil-2-propanol (103 µl, 1,00 mmol) en una disolución metanólica de metilamina al 40% (0,5 ml), y la mezcla se agitó a 100°C durante 15 minutos a 100 W en un instrumento de síntesis química ayudado por microondas (CEM Discover). Después de que la mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, el disolvente se evaporó a presión reducida. Después, se añadió acetonitrilo (3 ml) al residuo, y el sólido precipitado se eliminó por filtración. Después de que se añadió una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio (10 gotas) al filtrado, el disolvente se evaporó a presión reducida para dar un producto apenas purificado de 2-metil-1-(metilamino)propan-2-ol. El producto apenas purificado se usó en la etapa subsiguiente como tal, sin purificación.

- 35 Etapa 2

El compuesto 121 del título (60 mg, 0,14 mmoles, rendimiento: 69%) se obtuvo de la misma manera que en la etapa 2 del Ejemplo 102, usando 2-metil-1-(metilamino)propan-2-ol obtenido en lo anterior.

RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 7,72 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 4,07-3,85 (m, 4H), 3,64-3,57 (s, 2H), 3,46-3,31 (m, 5H), 2,15-1,97 (m, 1H), 1,71-1,55 (m, 2H), 1,51-1,37 (m, 11H), 1,34-1,23 (m, 6H). Masas (m/e): 434 (M+H)<sup>+</sup>.

- 40 **Ejemplo 122**

**{4-[2-terc-Butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]tiofen-2-il}-[4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il]metanona (Compuesto 122)**

## Etapa 1

- 45 Se disolvió piperazina (6,88 g, 80,0 mmoles) en etanol (40 ml), y se le añadió 1-cloro-2-metil-2-propanol (2,18 g, 20,0 mmoles), y después la mezcla se agitó a 110°C durante 6 horas. Después de que la mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, el disolvente se evaporó. Después, se añadió acetato de etilo al residuo, y el sólido precipitado se eliminó por filtración. El disolvente del filtrado se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/metanol = 90/10) para dar 2-metil-1-

(piperazin-1-il)propan-2-ol (1,89 g, 11,96 mmoles, 60%).

#### Etapa 2

5 El compuesto 122 del título (40 mg, 0,08 mmoles, rendimiento: 55%) se obtuvo de la misma manera que en la etapa 2 del Ejemplo 102, usando 2-metil-1-(piperazin-1-il)propan-2-ol obtenido en lo anterior. RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 7,57 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,06-3,88 (m, 4H), 3,82-3,73 (m, 4H), 3,37 (t, J = 10,8 Hz, 2H), 2,78-2,55 (m, 4H), 2,37 (s, 2H), 2,14-1,97 (m, 1H), 1,71-1,55 (m, 2H), 1,50-1,39 (m, 11H), 1,19 (s, 6H). Masas (m/e): 489 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 123

##### 4-[2-terc-Butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-N-etiltiofen-2-carboxamida (Compuesto 123)

10 El compuesto 123 del título (43 mg, 0,11 mmoles, rendimiento: 78%) se obtuvo de la misma manera que en la etapa 2 del Ejemplo 102, usando una disolución acuosa de etilamina (12 moles/l).

RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 7,76 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,05 (brs, 1H), 4,07-3,87 (m, 4H), 3,56-3,30 (m, 4H), 2,16-1,96 (m, 1H), 1,71-1,57 (m, 2H), 1,51-1,38 (m, 11H), 1,24 (t, J = 6,9 Hz, 3H). Masas (m/e): 376 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 124

15 **2-[2-terc-Butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]isonicotinonitrilo (Compuesto 124)**

El compuesto 124 del título (70 mg, 0,22 mmoles, rendimiento: 68%) se obtuvo de la misma manera que en la etapa 3 del Ejemplo 101, usando 2-cloro-4-cianopiridina y 2-terc-butil-1-(tetrahidropiran-4-il)metil-4-tributylestannil-1H-imidazol obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 108.

20 RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 8,62 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,28-7,22 (m, 2H), 4,05-3,92 (m, 4H), 3,44-3,30 (m, 2H), 2,19-2,01 (m, 1H), 1,72-1,61 (m, 2H), 1,52-1,42 (m, 11H). Masas (m/e): 325 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 125

##### 1-(4-[2-terc-Butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-2-cloro-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il)etanona (Compuesto 125)

#### Etapa 1

25 Se disolvió 2,4-dicloro-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina (1,00 g, 4,16 mmoles), obtenida mediante el método descrito en el documento WO 2003/104230, en diclorometano (20 ml), y se le añadieron cloruro de acetilo (445 µl, 6,26 mmoles) y trietilamina (2,17 ml, 15,57 mmoles) con enfriamiento con hielo, y después la mezcla se agitó toda la noche a temperatura ambiente. Se añadió a la mezcla una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio, y la  
30 mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo/metanol = 95/5) para dar 1-(2,4-dicloro-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il)etanona (884 mg, 3,61 mmoles, rendimiento: 87%).

#### Etapa 2

35 El compuesto 125 del título (220 mg, 0,51 mmoles, rendimiento: 58%) se obtuvo de la misma manera que en la etapa 3 del Ejemplo 101, usando 1-(2,4-dicloro-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il)etanona obtenida en lo anterior y 2-terc-butil-1-(tetrahidropiran-4-il)metil-4-tributylestannil-1H-imidazol obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 108. RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 7,97-7,73 (m, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,08-3,71 (m, 6H), 3,39 (t, J = 10,8 Hz, 2H), 3,13-2,87 (m, 2H), 2,31-2,01 (m, 4H), 1,74-1,57 (m, 2H), 1,55-1,36 (m, 11H). Masas (m/e): 432 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 126

40 **2-[2-terc-Butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-6-(oxazol-2-il)pirazina (Compuesto 126)**

#### Etapa 1

La 2-cloro-6-(oxazol-2-il)pirazina (110 mg, 0,60 mmoles, rendimiento: 30%) se obtuvo de la misma manera que en la etapa 3 del Ejemplo 101, usando 2,6-dicloropirazina y 2-(tri-N-butylestannil)oxazol.

#### Etapa 2

45 El compuesto 126 del título (35 mg, 0,91 mmoles, rendimiento: 38%) se obtuvo de la misma manera que en la etapa 3 del Ejemplo 101, usando 2-cloro-6-(oxazol-2-il)pirazina obtenida en lo anterior y 2-terc-butil-1-(tetrahidropiran-4-il)metil-4-tributylestannil-1H-imidazol obtenido en la Etapa 3 del Ejemplo 101.

RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 9,31 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 4,07-3,92 (m, 4H), 3,39 (t, J = 10,8 Hz, 2H), 2,25-2,08 (m, 1H), 1,72-1,60 (m, 2H), 1,54-1,42 (m, 11H). Masas (m/e): 368 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 127

##### 2-[2-terc-Butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-6-(piperidin-1-il)pirazina (Compuesto 127)

5 El Compuesto 136 (50 mg, 0,15 mmoles), obtenido en el Ejemplo 136 mencionado más abajo, se añadió a piperidina (1,0 ml), y la mezcla se agitó a 110°C durante 2 horas a 200 W en un instrumento de síntesis química ayudado por microondas (CEM Discover). Después de que la mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, se le añadió una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadió heptano al residuo, y el cristal precipitado se filtró para dar el compuesto 127 del título (40 mg, 0,10 mmoles, rendimiento: 69%). RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 8,45 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 4,07-3,89 (m, 4H), 3,65-3,54 (m, 4H), 3,38 (t, J = 10,8 Hz, 2H), 2,19-2,02 (m, 1H), 1,73-1,57 (m, 8H), 1,51-1,42 (m, 11H). Masas (m/e): 384 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 128

15 **N-{6-[2-terc-Butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]pirazin-2-il}-N-metil-N-fenilamina (Compuesto 128)**

El compuesto 128 del título (30 mg, 0,07 mmoles, rendimiento: 49%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 99, usando el Compuesto 214 obtenido en el Ejemplo 214 mencionado más abajo. RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 8,49 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,45-7,36 (m, 2H), 7,32-7,20 (m, 3H), 4,07-3,92 (m, 4H), 3,52 (s, 3H), 3,39 (t, J = 10,8 Hz, 2H), 2,18-2,03 (m, 1H), 1,73-1,62 (m, 2H), 1,54-1,42 (m, 11H). Masas (m/e): 406 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 129

##### 3-[2-terc-Butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]benzaldehído (Compuesto 129)

El compuesto del título 129 (491 mg, 1,51 mmoles, rendimiento: 87%) se obtuvo de la misma manera que en la etapa 4 del Ejemplo 81, usando el ácido 3-formilfenilborónico y el Compuesto u obtenido en el Ejemplo de referencia 21.

RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 10,05 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,06 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 22,5 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 27,1 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 4,09-3,85 (m, 4H), 3,37 (t, J = 10,8 Hz, 2H), 2,20-2,03 (m, 1H), 1,76-1,58 (m, 2H), 1,54-1,42 (m, 11H). Masas (m/e): 327 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 130

30 **1-{3-[2-terc-Butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]fenil}pirrolidin-2-ona (Compuesto 130)**

El hidrocloreto del Compuesto 87 (70 mg, 0,20 mmoles) se disolvió en DMF (1,0 ml), y se le añadieron carbonato de potasio (138 mg, 5,00 mmoles) y cloruro de 4-bromobutirilo, y después la mezcla se agitó a 60°C durante 3 horas. Después de que la mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, se le añadió una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en DMF (1 ml), y se le añadió hidruro de sodio (40 mg, 1,00 mmol), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla se añadió una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano = 70/30) para dar el compuesto 130 del título (27 mg, 0,07 mmoles, rendimiento: 35%).

RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 7,95 (s, 1H), 7,55 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,32 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 4,06-3,87 (m, 6H), 3,37 (t, J = 10,8 Hz, 2H), 2,61 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 2,24-2,01 (m, 3H), 1,72-1,57 (m, 2H), 1,51-1,34 (m, 11H). Masas (m/e): 382 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 131

##### 2-[2-terc-Butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-6-fenoxi-pirazina (Compuesto 131)

50 El Compuesto 136 (50 mg, 0,15 mmoles), obtenido en el Ejemplo 136 mencionado más abajo, y fenol (28 mg, 0,30 mmoles) se disolvieron en DMF (1 ml), y se les añadió hidruro de sodio (12 mg, 0,30 mmoles), y después la mezcla se agitó a 90°C durante 4 horas. Después de que la mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, se le añadieron una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante

cromatografía de capa fina preparativa (hexano/acetato de etilo = 75/25) para dar el compuesto 131 del título (20 mg, 0,05 mmoles, rendimiento: 34%).

RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 8,94 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,47-7,34 (m, 3H), 7,29-7,13 (m, 3H), 4,05-3,82 (m, 4H), 3,35 (t, J = 10,8 Hz, 2H), 2,18-1,92 (m, 1H), 1,75-1,55 (m, 2H), 1,52-1,34 (m, 11H). Masas (m/e): 393 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 5 Ejemplo 132

##### **N-[6-(2-terc-Butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]pirazin-2-il]-N-metilbenzamida (Compuesto 132)**

El Compuesto 215 (42 mg, 0,13 mmoles), obtenido en el Ejemplo 215 mencionado más abajo, se disolvió en acetonitrilo (1 ml), y se le añadieron, con enfriamiento con hielo, trietilamina (71 µl) y cloruro de benzoilo (30 µl), y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla se añadió una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de capa fina preparativa (hexano/acetato de etilo = 50/50) para dar el compuesto del título 132 (10 mg, 0,02 mmoles, rendimiento: 18%).

RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 8,84 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,50-7,14 (m, 6H), 4,11-3,92 (m, 4H), 3,61 (s, 3H), 3,41 (t, J = 10,8 Hz, 2H), 2,21-1,99 (m, 1H), 1,73-1,58 (m, 2H), 1,55-1,40 (m, 11H). Masas (m/e): 434 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 133

##### **Dimetilamida de ácido 4-[2-terc-butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]tiofen-2-carboxílico (Compuesto 133)**

El compuesto 133 del título (32 mg, 0,09 mmoles, rendimiento: 75%) se obtuvo de la misma manera que en la etapa 2 del Ejemplo 102, usando N,N-dimetilamina.

RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 7,62-7,59 (m, 2H), 6,99 (s, 1H), 4,11-3,82 (m, 4H), 3,39 (t, J = 10,8 Hz, 2H), 3,19 (brs, 6H), 2,14-1,96 (m, 1H), 1,68-1,58 (m, 2H), 1,46-1,39 (m, 11H). Masas (m/e): 376 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 134

##### **5-[2-terc-Butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-2-metoxipiridina (Compuesto 134)**

El Compuesto u (1,00 g, 2,87 mmoles), obtenido en el ejemplo 21 de referencia, se disolvió en 1,4-dioxano-agua (5/1) (24 ml), y se le añadieron ácido 2-metoxi-5-piridinborónico (917 mg, 6,00 mmoles), carbonato de sodio (848 mg, 8,00 mmoles), y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (183 mg, 0,200 mmoles), y después la mezcla se agitó a 100°C durante 1 hora. Después de que la mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadió una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto 134 del título (624 mg, 1,89 mmoles, rendimiento: 66%).

RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 8,49 (dd, J = 2,3, 0,7 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,73 (dd, J = 8,6, 0,76 Hz, 1H), 4,13-3,91 (m, 7H), 3,43-3,33 (m, 2H), 2,06-2,02 (m, 1H), 1,68-1,64 (m, 2H), 1,53-1,28 (m, 11H). Masas (m/e): 330 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 135

##### **5-[2-terc-Butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-1H-piridin-2-ona (Compuesto 135)**

Se disolvió 5-[2-terc-butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-2-metoxipiridina, obtenida en el Ejemplo 134, en ácido bromhídrico (5 ml), y la mezcla se agitó a 110°C durante 30 minutos. Después de que la mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, se le añadió una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con cloroformo-2-propanol (4/1). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título 135 (624 mg, 1,89 mmoles, rendimiento: 47%).

RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 12,0 (brs, 1H), 7,86 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 9,4, 2,5 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,60 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,03-3,99 (m, 2H), 3,91 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 3,42-3,34 (m, 2H), 2,09-2,00 (m, 1H), 1,49-1,26 (m, 13H).

#### Ejemplo 136

##### **2-[2-terc-Butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-6-cloropirazina (Compuesto 136)**

El Compuesto u (1,50 g, 4,31 mmoles), obtenido en el ejemplo 21 de referencia, se disolvió en tolueno, y se le añadieron 2-cloro-6-tributylestannilpirazina (2,26 g, 5,60 mmoles) obtenida mediante el método descrito en J. Org.

Chem., p. 2616 (2005), y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (498 mg, 0,431 mmoles), y después la mezcla se calentó a reflujo durante 5 horas. A la mezcla se añadió una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto 136 del título (448 mg, 1,34 mmoles, rendimiento: 31%).

RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 9,11 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 4,01 (dd, J = 11,1, 3,8 Hz, 2H), 3,96 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 3,38 (dt, J = 11,1, 2,0 Hz, 2H), 2,17-2,04 (m, 1H), 1,67-1,62 (m, 2H), 1,51-1,37 (m, 11H). Masas (m/e): 335,337 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 137

#### 10 1-{6-[2-terc-Butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]pirazin-2-il}etanona (Compuesto 137)

El Compuesto 149 (250 mg, 0,645 mmoles), obtenido en el Ejemplo 149 mencionado más abajo, se disolvió en THF (5 ml), y se le añadió, en una atmósfera de argón, una disolución en THF de bromuro de metilmagnesio (0,87 moles/l; 2,23 ml, 1,29 mmoles) a 0°C, y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. A la mezcla se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto 137 del título (41,0 mg, 0,12 mmoles, rendimiento: 91%).

RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 9,37 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 4,13-3,99 (m, 4H), 3,40 (dt, J = 12,0, 2,1 Hz, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,14-2,05 (m, 1H), 1,74-1,65 (m, 2H), 1,54-1,43 (m, 11H). Masas (m/e): 343 (M+H)<sup>+</sup>.

### 20 Ejemplo 138

#### 1-Bencil-5-[2-terc-butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-1H-piridin-2-ona (Compuesto 138)

El Compuesto 135 (106 mg, 0,34 mmoles), obtenido en el Ejemplo 135, se disolvió en metanol (5 ml), y se le añadió bromuro de bencilo (105 µl, 0,67 mmoles) y metóxido de sodio (47,9 mg, 0,67 mmoles), y la mezcla se agitó toda la noche a 50°C. A la mezcla de reacción se añadió una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto 138 del título (56,0 mg, 0,14 mmoles, rendimiento: 41%).

RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 7,82 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 9,4, 2,5 Hz, 1H), 7,33-7,26 (m, 5H), 6,88 (s, 1H), 6,64 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,03-3,97 (m, 2H), 3,99 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 3,40-3,32 (m, 2H), 2,06-1,99 (m, 1H), 1,65-1,60 (m, 2H), 1,48-1,37 (m, 11H). Masas (m/e): 406 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 139

#### 5-[2-terc-Butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-1-(1-metiletil)-1H-piridin-2-ona (Compuesto 139)

El compuesto 139 del título (7,8 mg, 0,02 mmoles, rendimiento: 6%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 138, usando 2-yodopropano en lugar de bromuro de bencilo.

RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 7,88 (s, J = 2,5 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 9,2, 2,5 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,58 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,32-5,27 (m, 1H), 4,04-3,99 (m, 2H), 3,92 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 3,42-3,33 (m, 2H), 2,07-2,02 (m, 1H), 1,66-1,62 (m, 2H), 1,5-1,26 (m, 17H). Masas (m/e): 358 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 140

#### 3-[2-terc-Butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-N,N-dimetilbencenosulfonamida (Compuesto 140)

#### 40 Etapa 1

Se disolvieron en THF (10 ml) hidrocloreto de dimetilamina (2,04 g, 25,0 mmoles) y trietilamina (3,48 ml, 25,0 mmoles), y se les añadió cloruro de 3-bromobencenosulfonilo (0,721 ml, 5,00 mmoles) a 0°C, y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla se añadió una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 3-bromo-N,N-dimetilbencenosulfonamida (1,23 g, 4,66 mmoles, rendimiento: 93%). RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 7,93-7,92 (m, 1H), 7,76-7,70 (m, 2H), 7,44 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 2,74 (s, 6H).

#### Etapa 2

Se disolvió 3-bromo-N,N-dimetilbencenosulfonamida (396 mg, 1,50 mmoles), obtenida en lo anterior, en THF (5 ml), y se le añadió, en una atmósfera de argón, una disolución de n-butil-litio en n-hexano (1,60 moles/l; 1,03 ml,

1,65 mmoles) a  $-78^{\circ}\text{C}$ , y después la mezcla se agitó a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 10 minutos. A la mezcla se añadió cloruro de tributylestano (0,45 ml, 1,65 mmoles), y la mezcla se agitó a  $0^{\circ}\text{C}$  durante 30 minutos. Después, se le añadió una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar N,N-dimetil-3-tributylestannilbencenosulfonamida (503 mg, 1,06 mmoles, rendimiento: 71%). RMN  $^1\text{H}$  (dppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,84-7,67 (m, 2H), 7,54-7,45 (m, 2H), 2,70 (s, 6H), 1,58-1,50 (m, 6H), 1,38-1,26 (m, 6H), 1,15-1,08 (m, 6H), 0,92-0,85 (m, 9H).

### Etapa 3

El Compuesto u (235 mg, 0,68 mmoles), obtenido en el ejemplo 21 de referencia, se disolvió en tolueno (10 ml), y se le añadieron N,N-dimetil-3-tributylestannilbencenosulfonamida (416 mg, 0,88 mmoles), obtenida en lo anterior, cloruro de litio (42,9 mg, 1,01 mmoles) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (78,0 mg, 0,07 mmoles), y después la mezcla se agitó a reflujo durante 3 horas. Después de que la mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, se le añadió una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto 140 del título (49,0 mg, 0,12 mmoles, rendimiento: 18%).

RMN  $^1\text{H}$  (dppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,10-8,04 (m, 2H), 7,59-7,48 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 4,03 (dd,  $J = 11,4, 3,5$  Hz, 2H), 3,95 (d,  $J = 7,4$  Hz, 2H), 3,40 (dt,  $J = 11,4, 2,0$  Hz, 2H), 2,72 (s, 6H), 2,16-2,07 (m, 1H), 1,69-1,59 (m, 2H), 1,48-1,42 (m, 11H). Masas (m/e): 406 (M+H) $^+$ .

### Ejemplo 141

#### N-Acetil-3-[2-terc-butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-N-etilbenzamida (Compuesto 141)

El Compuesto 72 (237 mg, 0,64 mmoles), obtenido en el Ejemplo 72, se disolvió en DMF (5 ml), y se le añadieron hidruro de sodio (46,2 mg, 0,96 mmoles) y cloruro de acetilo (68  $\mu\text{l}$ , 0,96 mmoles), y después la mezcla se agitó toda la noche a  $50^{\circ}\text{C}$ . A la mezcla se añadió una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto 141 del título (32,0 mg, 0,08 mmoles, rendimiento: 13%).

RMN  $^1\text{H}$  (dppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,00-7,97 (m, 2H), 7,44-7,42 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 4,03 (dd,  $J = 11,4, 3,5$  Hz, 2H), 3,95 (d,  $J = 7,3$  Hz, 2H), 3,84 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 3,39 (dt,  $J = 11,4, 1,7$  Hz, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,13-2,05 (m, 1H), 1,68-1,64 (m, 2H), 1,48-1,36 (m, 11H), 1,20 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H). Masas (m/e): 412 (M+H) $^+$ .

### Ejemplo 142

#### O-metiloxima de la 1-[6-[2-terc-Butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]pirazin-2-il]etanona (Compuesto 142)

El Compuesto 137 (42,0 mg, 0,12 mmoles), obtenido en el Ejemplo 137, se disolvió en etanol (1 ml), y se le añadieron hidrocloreto de O-metilhidroxilamina (20,5 mg, 0,25 mmoles) y carbonato de potasio (33,9 mg, 0,25 mmoles), y después la mezcla se calentó a reflujo durante 30 minutos. Se añadió agua a la mezcla, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto 142 del título (39,8 mg, 0,11 mmoles, rendimiento: 92%).

RMN  $^1\text{H}$  (dppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 9,12 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 4,06 (s, 3H), 4,05-3,93 (m, 4H), 3,44-3,35 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,17-2,09 (m, 1H), 1,68-1,65 (m, 2H), 1,59-1,42 (m, 11H). Masas (m/e): 372 (M+H) $^+$ .

### Ejemplo 143

#### 6-[2-terc-Butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-N,N-dietilpirazin-2-carboxamida (Compuesto 143)

El Compuesto y (98,0 mg, 0,29 mmoles), obtenido en el ejemplo 25 de referencia, se disolvió en DMF (2 ml), y se le añadieron WSC-HCl (109 mg, 0,57 mmoles), HOBT H<sub>2</sub>O (87,3 mg, 0,57 mmoles) y dietilamina (59  $\mu\text{l}$ , 0,57 mmoles), y después la mezcla se agitó a  $80^{\circ}\text{C}$  durante 2 horas. A la mezcla se añadió una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto 143 del título (60,0 mg, 0,15 mmoles, rendimiento: 52%). RMN  $^1\text{H}$  (dppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 9,23 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 4,04-3,69 (m, 4H), 3,59 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 3,41-3,33 (m, 4H), 2,13-2,05 (m, 1H), 1,67-1,63 (m, 2H), 1,49-1,37 (m, 11H), 1,32-1,22 (m, 6H). Masas (m/e): 400 (M+H) $^+$ .

**Ejemplo 144****6-[2-terc-Butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-N-metil-N-propilpirazin-2-carboxamida (Compuesto 144)**

5 El compuesto 144 del título (188 mg, 0,47 mmoles, rendimiento: 65%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 143, usando metilpropilamina en lugar de dietilamina.

RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 9,24-9,23 (m, 1H), 8,61-8,60 (m, 1H), 7,56-7,53 (m, 1H), 4,04-3,95 (m, 4H), 3,54-3,27 (m, 4H), 3,13-3,05 (m, 3H), 2,17-2,06 (m, 1H), 1,79-1,63 (m, 4H), 1,49-1,36 (m, 11H), 1,04-0,77 (m, 3H). Masas (m/e): 400 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 145****10 6-[2-terc-Butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-N-etil-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirazin-2-carboxamida (Compuesto 145)**

15 El Compuesto 216 (70,0 mg, 0,17 mmoles), obtenido en el Ejemplo 216 mencionado más abajo, se disolvió en DMF (2 ml), y se le añadieron hidruro de sodio (32,9 mg, 0,83 mmoles) y yodoetano (67 µl, 0,83 mmoles), y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla se añadió una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto 145 del título (35,0 mg, 0,08 mmoles, rendimiento: 47%).

20 RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 9,29-9,27 (m, 1H), 8,83-8,66 (m, 1H), 7,54-7,51 (m, 1H), 4,47-4,17 (m, 2H), 4,04-3,96 (m, 4H), 3,76-3,58 (m, 2H), 3,39 (dt, J = 11,7, 2,0 Hz, 2H), 2,17-2,00 (m, 1H), 1,67-1,63 (m, 2H), 1,49-1,38 (m, 11H), 1,35-1,20 (m, 3H). Masas (m/e): 454 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 146****6-[2-terc-Butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-N-etil-N-metilpirazin-2-carboxamida (Compuesto 146)**

25 El compuesto 146 del título (934 mg, 2,42 mmoles, rendimiento: 83%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 143, usando N-etil-N-metilamina en lugar de dietilamina.

RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 9,29 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,59-7,56 (m, 1H), 4,04-3,97 (m, 4H), 3,66-3,36 (m, 4H), 3,14-3,07 (m, 3H), 2,17-2,04 (m, 1H), 1,68-1,64 (m, 2H), 1,51 (s, 9H), 1,47-1,42 (m, 2H), 1,33-1,24 (m, 3H). Masas (m/e): 386 (M+H)<sup>+</sup>.

**30 Ejemplo 147****6-[2-terc-Butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-N-etoxi-N-etilpirazin-2-carboxamida (Compuesto 147)**

35 El compuesto 147 del título (7,0 mg, 0,02 mmoles, rendimiento: 4%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 216 mencionado más abajo, y después en el Ejemplo 145, usando O-etilhidroxilamina en lugar de 2,2,2-trifluoroetilamina. RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 9,21 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 4,38 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,23 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,02 (dd, J = 11,9, 3,8 Hz, 2H), 3,97 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 3,39 (dt, J = 11,9, 2,0 Hz, 2H), 2,18-2,09 (m, 1H), 1,68-1,63 (m, 2H), 1,53-1,41 (m, 11H), 1,39-1,34 (m, 6H). Masas (m/e): 416 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 148****40 6-[2-terc-Butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-N-etil-N-(piperidin-1-il)pirazin-2-carboxamida (Compuesto 148)**

45 El compuesto 148 del título (29,0 mg, 0,06 mmoles, rendimiento: 41%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 216 mencionado más abajo, y después en el Ejemplo 145, usando 1-aminopiperidina en lugar de 2,2,2-trifluoroetilamina. RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 9,12 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 4,43 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 4,07-3,93 (m, 6H), 3,38 (dt, J = 11,9, 2,0 Hz, 2H), 2,96 (dt, J = 11,9, 2,6 Hz, 2H), 2,32-2,11 (m, 5H), 1,79-1,62 (m, 4H), 1,49-1,38 (m, 11H), 1,34-1,23 (m, 3H). Masas (m/e): 455 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 149****6-[2-terc-Butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-N-metoxi-N-metilpirazin-2-carboxamida (Compuesto 149)**

50 El compuesto 149 del título (41,0 mg, 0,11 mmoles, rendimiento: 91%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 143, usando hidrocloreto de N,O-dimetilhidroxilamina en lugar de dietilamina.

RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 9,27 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 4,04-3,95 (m, 4H), 3,74 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,38 (dt, J = 11,7, 1,7 Hz, 2H), 2,14-2,05 (m, 1H), 1,72-1,69 (m, 2H), 1,49-1,35 (m, 11H). Masas (m/e): 388 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 150

##### 5 **6-[2-terc-Butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-N-metil-N-(3-metiloxetan-3-ilmetil)pirazin-2-carboxamida (Compuesto 150)**

El compuesto 150 del título (23,0 mg, 0,05 mmoles, rendimiento: 27%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 216 mencionado más abajo, y después en el Ejemplo 145, usando hidrocloreuro de metilamina y 3-(clorometil)-3-metiloxetano.

10 RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 9,25-9,23 (m, 1H), 8,61-8,59 (m, 1H), 7,55-7,54 (m, 1H), 4,74-4,54 (m, 2H), 4,43-4,28 (m, 2H), 4,02 (dd, J = 11,7, 3,5 Hz, 2H), 3,98 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 3,82-3,74 (m, 2H), 3,43-3,32 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,08-2,04 (m, 1H), 1,67-1,62 (m, 2H), 1,49-1,38 (m, 11H) 1,29-1,26 (m, 3H). Masas (m/e): 442 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 151

##### 15 **6-[2-terc-Butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-N-etil-N-(furan-2-ilmetil)pirazin-2-carboxamida (Compuesto 151)**

15 El compuesto 151 del título (50 mg, 0,11 mmoles, rendimiento: 69%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 216 mencionado más abajo, y después en el Ejemplo 145, usando furfuralmina en lugar de 2,2,2-trifluoroetilamina.

20 RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 9,24-9,23 (m, 1H), 8,73-8,66 (m, 1H), 7,54-7,41 (m, 1H), 7,40-7,36 (m, 1H), 6,39-6,22 (m, 2H), 4,76-4,6,9 (m, 2H), 4,04-3,92 (m, 4H), 3,65-3,33 (m, 4H). 2,17-2,15 (m, 1H), 1,68-1,61 (m, 2H), 1,49-1,36 (m, 11H), 1,26-1,19 (m, 3H). Masas (m/e): 452 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 152

##### 25 **6-[2-terc-Butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-N-etil-N-(piridin-3-ilmetil)pirazin-2-carboxamida (Compuesto 152)**

25 El compuesto 152 del título (36,0 mg, 0,08 mmoles, rendimiento: 61%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 216 mencionado más abajo, y después en el Ejemplo 143, usando 3-piridilmetilamina en lugar de dietilamina.

30 RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 9,27-9,25 (m, 1H), 8,83-8,57 (m, 3H), 7,82-7,79 (m, 1H), 7,54-6,89 (m, 2H), 4,79-4,74 (m, 2H), 4,04-3,80 (m, 4H), 3,54-3,32 (m, 4H), 2,17-2,08 (m, 1H), 1,69-1,62 (m, 2H), 1,49-1,35 (m, 11H), 1,27-1,22 (m, 3H). Masas (m/e): 463 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 30 Ejemplo 153

##### **6-[2-terc-Butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-N,N-dimetilpirazin-2-carboxamida (Compuesto 153)**

El compuesto 153 del título (918 mg, 2,47 mmoles, rendimiento: 71%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 143, usando hidrocloreuro de dimetilamina en lugar de dietilamina.

35 RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 9,25 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 4,02 (dd, J = 11,7, 3,5 Hz, 2H), 3,97 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 3,38 (dt, J = 11,7, 2,1 Hz, 2H), 3,17 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 2,17-2,06 (m, 1H), 1,68-1,62 (m, 2H), 1,52-1,42 (m, 11H). Masas (m/e): 372 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 154

##### 40 **6-[2-terc-Butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-N-metil-N-[2-(tiofen-2-il)etil]pirazin-2-carboxamida (Compuesto 154)**

El compuesto 154 del título (8,0 mg, 0,02 mmoles, rendimiento: 12%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 216 mencionado más abajo, y después en el Ejemplo 145, usando 2-(2-aminoetil)tiofeno y yodoetano.

45 RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 9,24-9,23 (m, 1H), 8,59-8,43 (m, 1H), 7,56-7,46 (m, 1H), 7,11-7,08 (m, 1H), 6,95-6,67 (m, 2H), 3,98-3,68 (m, 6H), 3,39-3,24 (m, 4H), 3,18-3,00 (m, 3H), 2,18-1,90 (m, 1H), 1,64-1,55 (m, 2H), 1,49-1,29 (m, 11H). Masas (m/e): 468 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 155

##### **6-[2-terc-Butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-N-etil-N-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)pirazin-2-carboxamida (Compuesto 155)**

El compuesto 155 del título (56 mg, 0,12 mmoles, rendimiento: 70%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 216 mencionado más abajo, y después en el Ejemplo 145, usando tetrahidrofurfurilamina en lugar de 2,2,2-trifluoroetilamina. RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 9,24-9,21 (m, 1H), 8,64-8,61 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 4,33-4,12 (m, 1H), 4,04-3,31 (m, 13H), 2,18-2,08 (m, 1H), 1,99-1,90 (m, 1H), 1,71-1,62 (m, 4H), 1,49-1,40 (m, 11H), 1,33-1,18 (m, 3H). Masas (m/e): 456 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 156

##### **6-[2-terc-Butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-N-metil-N-(tiofen-2-ilmetil)pirazin-2-carboxamida (Compuesto 156)**

El compuesto 156 del título (43 mg, 0,09 mmoles, rendimiento: 61%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 216 mencionado más abajo, y después en el Ejemplo 145, usando 2-tiofenmetilamina en lugar de 2,2,2-trifluoroetilamina, y yodometano en lugar de yodoetano. RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 9,27-9,25 (m, 1H), 8,80-8,67 (m, 1H), 7,56-7,33 (m, 1H), 7,31-7,26 (m, 1H), 7,11-6,99 (m, 2H), 4,91 (s, 2H), 4,02-3,95 (m, 2H), 3,89 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 3,36 (dq, J = 11,8, 2,5 Hz, 2H), 3,12-3,09 (m, 3H), 2,18-1,94 (m, 1H), 1,62-1,56 (m, 2H), 1,49-1,26 (m, 11H). Masas (m/e): 454 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 157

##### **6-[2-terc-Butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-N-metil-N-[2-(metilsulfanil)etil]pirazin-2-carboxamida (Compuesto 157)**

El compuesto 157 del título (43 mg, 0,09 mmoles, rendimiento: 61%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 216 mencionado más abajo, y después en el Ejemplo 145, usando 2-(metilsulfanil)etilamina en lugar de 2,2,2-trifluoroetilamina, y yodometano en lugar de yodoetano.

RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 9,25 (s, 1H), 8,74-8,63 (m, 1H), 7,57 (s, 1H), 4,02 (dd, J = 11,7, 7,4 Hz, 2H), 3,99 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 3,78-3,61 (m, 2H), 3,38 (dt, J = 11,7, 1,5 Hz, 2H), 3,17-3,15 (m, 3H), 2,92-2,81 (m, 2H), 2,18-1,98 (m, 4H), 1,68-1,63 (m, 2H), 1,49-1,36 (m, 11H). Masas (m/e): 432 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 158

##### **6-[2-terc-Butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-N-metil-N-(oxetan-3-il)pirazin-2-carboxamida (Compuesto 158)**

El compuesto 158 del título (26 mg, 0,06 mmoles, rendimiento: 14%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 216 mencionado más abajo, y después en el Ejemplo 145, usando 3-aminooxetano en lugar de 2,2,2-trifluoroetilamina, y yodometano en lugar de yodoetano.

RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 9,27-9,24 (m, 1H); 8,66-8,65 (m, 1H), 7,57-7,46 (m, 1H), 5,60-5,15 (m, 1H), 4,98-4,74 (m, 4H), 4,04-3,96 (m, 4H), 3,41-3,24 (m, 5H), 2,16-2,04 (m, 1H), 1,67-1,63 (m, 2H), 1,52-1,45 (m, 11H). Masas (m/e): 414 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 159

##### **6-[2-terc-Butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-N-etil-N-[2-(metilsulfanil)etil]pirazin-2-carboxamida (Compuesto 159)**

El compuesto 159 del título (45 mg, 0,10 mmoles, rendimiento: 37%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 216 mencionado más abajo, y después en el Ejemplo 145, usando 2-(metilsulfanil)etilamina en lugar de 2,2,2-trifluoroetilamina. RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 9,25 (s, 1H), 8,74-8,64 (m, 1H), 7,57-7,53 (m, 1H), 4,05-3,96 (m, 4H), 3,74-3,37 (m, 6H), 2,96-2,82 (m, 2H), 2,24-1,95 (m, 4H), 1,67-1,62 (m, 2H), 1,52-1,41 (m, 11H), 1,33-1,23 (m, 3H). Masas (m/e): 446 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 160

##### **6-[2-terc-Butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-N-etil-N-(2-metanosulfoniletil)pirazin-2-carboxamida (Compuesto 160)**

El Compuesto 159 (39,2 mg, 0,09 mmoles), obtenido en el Ejemplo 159, se disolvió en cloroformo (1 ml), y se le añadió ácido m-cloroperbenzoico (45,6 mg, 0,26 mmoles), y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto 160 del título (18 mg, 0,04 mmoles, rendimiento: 42%). RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 9,29-9,24 (m, 1H), 8,86-8,66 (m, 1H), 7,63-7,50 (m, 1H), 4,05-3,91 (m, 6H), 3,62-3,33 (m, 6H), 3,09-2,76 (m, 3H), 2,18-2,07 (m, 1H), 1,67-1,62 (m, 2H), 1,49-1,41 (m, 11H), 1,30-1,26 (m, 3H). Masas (m/e): 478 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 161****6-[2-terc-Butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-N-metil-N-(3-metilsulfanilpropil)pirazin-2-carboxamida (Compuesto 161)**

5 El compuesto 161 del título (68 mg, 0,15 mmoles, rendimiento: 38%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 216 mencionado más abajo, y después en el Ejemplo 145, usando 3-metilsulfanilpropilamina en lugar de 2,2,2-trifluoroetilamina, y yodometano en lugar de yodoetano.

RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 9,26-9,24 (m, 1H), 8,64-8,62 (m, 1H), 7,57 (s, 1H), 4,02 (dd, J = 10,9, 3,9 Hz, 2H), 3,99 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 3,70-3,34 (m, 4H), 3,15-3,09 (m, 3H), 2,65-2,37 (m, 2H), 2,18-1,90 (m, 6H), 1,67-1,63 (m, 2H), 1,52-1,41 (m, 11H). Masas (m/e): 446 (M+H)<sup>+</sup>.

**10 Ejemplo 162****6-[2-terc-Butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-N-(3-metanosulfonilpropil)-N-metilpirazin-2-carboxamida (Compuesto 162)**

15 El Compuesto 161 (57,0 mg, 0,13 mmoles), obtenido en el Ejemplo 161, se disolvió en cloroformo (1 ml), y se le añadió ácido m-cloroperbenzoico (45,7 mg, 0,26 mmoles), y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto 162 del título (18,0 mg, 0,04 mmoles, 31%).

20 RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 9,26 (s, 1H), 8,67-8,63 (m, 1H), 7,65-7,59 (m, 1H), 4,03-3,97 (m, 4H), 3,86-3,55 (m, 2H), 3,4-3,35 (m, 2H), 3,17-3,14 (m, 3H), 2,87-2,53 (m, 5H), 2,34-2,07 (m, 3H), 1,67-1,63 (m, 2H), 1,49-1,37 (m, 11H). Masas (m/e): 462 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 163****6-[2-terc-Butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-N-(3-metanosulfonilpropil)-N-metilpirazin-2-carboxamida (Compuesto 163)**

25 El Compuesto 163 (20 mg, 0,04 mmoles, 31%) se obtuvo en la purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice en el Ejemplo 162. RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 9,30-9,27 (m, 1H), 8,70-8,63 (m, 1H), 7,69-7,58 (m, 1H), 4,04-3,97 (m, 4H), 3,77-3,35 (m, 4H), 3,22-3,05 (m, 5H), 2,98-2,90 (m, 3H), 2,42-2,10 (m, 3H), 1,64-1,59 (m, 2H), 1,52-1,37 (m, 11H). Masas (m/e): 478 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 164****{3-[2-terc-Butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]fenil}ciclopropilmetanona (Compuesto 164)****30 Etapa 1**

35 Se disolvió ácido 3-yodobenzoico (3,01 g, 12,1 mmoles) en DMF (30 ml), y se le añadieron HOBt H<sub>2</sub>O (2,45 g, 18,1 mmoles), WSC-HCl (3,02 g, 15,8 mmoles), hidrocloreuro de N,O-dimetilhidroxilamina (1,30 g, 13,3 mmoles) y trietilamina (1,86 ml, 14,6 mmoles), y después la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió agua (60 ml) a la mezcla, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y con salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después, el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo/n-heptano = 100/0 hasta 50/50) para dar 3-yodo-N-metoxi-N-metil-benzamida (3,23 g, rendimiento: 82%).

40 RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 8,02 (dd, J = 1,3, 1,3 Hz, 1H), 7,79 (ddd, J = 7,9, 1,3, 1,0 Hz, 1H), 7,64 (ddd, J = 7,9, 1,3, 1,0 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 7,9, 7,9 Hz, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,35 (s, 3H).

**Etapa 2**

45 El Compuesto u (0,191 g, 0,548 mmoles), obtenido en el ejemplo 21 de referencia, se disolvió en THF (4,0 ml) y la disolución se enfrió hasta -78°C. Después, se le añadió una disolución de n-butil-litio en n-hexano (1,6 moles/l; 0,51 ml, 0,82 mmoles), y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 0,5 horas. A la mezcla se añadió trimetoxiborano (0,19 ml, 1,70 mmoles), y la mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora. A la mezcla de reacción se añadieron 3-yodo-N-metoxi-N-metilbenzamida (189 mg, 0,58 mmoles), obtenida en lo anterior, complejo de dicloruro de difenilfosfinoferrrocenopaladio-diclorometano (36 mg, 0,04 mmoles) y terc-butóxido de sodio (158 mg, 1,64 mmoles), y la mezcla se agitó a 50°C durante 3 horas. Se añadió agua (10 ml) a la mezcla, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice NH (acetato de etilo/n-heptano = 100/0 hasta 40/60) para dar 3-[2-terc-butil-(1-tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-N-metoxi-N-metilbenzamida (174 mg, rendimiento: 83%).

RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 7,99 (dd, J = 1,5, 1,5 Hz, 1H), 7,91 (ddd, J = 7,6, 1,5, 1,5 Hz, 1H), 7,48 (ddd, J = 7,6, 1,5, 1,5 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 7,7, 7,7 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 4,06-3,97 (m, 2H), 3,93 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,44-3,32 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,14-1,99 (m, 1H), 1,71-1,16 (m, 2H), 1,54-1,42 (m, 2H), 1,40 (s, 9H).

#### Etapa 3

- 5 Se disolvió 3-[2-terc-butil-(1-tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-N-metoxi-N-metilbenzamida (56 mg, 0,15 mmoles), obtenida en lo anterior, en THF (2,0 ml), y la disolución se enfrió hasta 0°C. Después, se añadió una disolución en THF de bromuro de ciclopropilmagnesio (0,5 moles/l; 435 µl, 0,22 mmoles) a la disolución, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 1 hora.
- 10 Se añadió adicionalmente a la mezcla una disolución en THF de bromuro de ciclopropilmagnesio (0,5 moles/l; 435 µl, 0,22 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron a la mezcla metanol (5 ml) y agua (5 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (cloroformo/metanol = 100/0 hasta 90/10) para dar el compuesto 164 del título (4 mg, 0,01 mmoles, rendimiento: 7%).
- 15 RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 8,33 (dd, J = 1,5, 1,5 Hz, 1H), 8,01 (ddd, J = 7,7, 1,5, 1,5 Hz, 1H), 7,84 (ddd, J = 7,7, 1,5, 1,5 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 7,7, 7,7 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 4,08-3,97 (m, 2H), 3,94 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 3,46-3,33 (m, 2H), 2,84-2,67 (m, 1H), 2,17-2,01 (m, 1H), 1,76-1,61 (m, 2H), 1,74 (s, 9H), 1,53-1,44 (m, 2H), 1,31-1,21 (m, 2H), 1,13-1,01 (m, 2H). Masas (m/e): 367 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 165

#### 20 6-[2-terc-Butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]indan-1-ona (Compuesto 165)

##### Etapa 1

- 25 Se disolvieron 6-bromoindan-1-ona (300 mg, 1,42 mmoles), bis(pinacolato)diboro (433 mg, 1,70 mmoles), complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio-cloruro de metileno (116 mg, 0,142 mmoles), y acetato de potasio (417 mg, 4,26 mmoles) en DMF (3,0 ml), y la mezcla se agitó a 80°C durante 3 horas. Después de que la mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, se le añadió agua, y la mezcla se filtró a través de Celite. Se añadió al filtrado una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 10/1 hasta 2/1) para dar 6-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaboran-2-il)indan-1-ona (286 mg, 1,11 mmoles, rendimiento: 78%).
- 30 RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 8,24 (s, 1H), 7,99 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 3,19-3,12 (m, 2H), 2,71-2,67 (m, 2H), 1,34 (s, 12H). Masas (m/e): 259 (M+H)<sup>+</sup>.

##### Etapa 2

- 35 El Compuesto u (316 mg, 0,91 mmoles), obtenido en el ejemplo 21 de referencia, se disolvió en 1,4-dioxano-agua (2/1) (6 ml), y se le añadieron 6-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaboran-2-il)indan-1-ona (281 mg, 1,09 mmoles), obtenida en lo anterior, carbonato de sodio (289 mg, 2,73 mmoles), y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio-cloruro de metileno (74 mg, 0,09 mmoles), y la mezcla se agitó a 80°C durante 1 hora. Después de que la mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadió una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo/metanol = 95/5) para dar el compuesto 165 del título (191 mg, 0,54 mmoles, rendimiento: 60%).
- 40 RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 8,13 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 4,06-3,97 (m, 2H), 3,94 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 3,43-3,32 (m, 2H), 3,18-3,09 (m, 2H), 2,76-2,68 (m, 2H), 2,14-2,00 (m, 1H), 1,72-1,61 (m, 2H), 1,53-1,33 (m, 2H), 1,48 (s, 9H). Masas (m/e): 353 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 45 Ejemplo 166

#### 4-[2-terc-Butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-2-etil-2,3-dihidroisoindol-1-ona (Compuesto 166)

- 50 A una disolución de Compuesto 217 (100 mg, 0,28 mmoles), obtenido en el Ejemplo 217 mencionado más abajo, en DMF (2,0 ml), se añadió hidruro de sodio (14 mg, 0,35 mmoles) con enfriamiento con hielo en una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 30 minutos. Después, se le añadió yoduro de etilo (90 µl, 1,13 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua a la mezcla, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo/metanol = 95/5), y los cristales brutos obtenidos se resuspendieron en heptano para dar el compuesto 166 del título (80 mg, 0,21 mmoles, rendimiento: 74%).

- 55 RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 7,74 (dd, J = 7,4, 1,0 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 7,3, 1,0 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 7,4, 7,3 Hz, 1H),

7,17 (s, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,04-3,94 (m, 2H), 3,96 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 3,71 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,44-3,31 (m, 2H), 2,16-1,98 (m, 1H), 1,72-1,59 (m, 2H), 1,53-1,35 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,29 (t, J = 7,2 Hz, 3H). Masas (m/e): 382 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 167

#### 5 **5-[2-terc-Butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-2-fluoro-N,N-dimetilbenzamida (Compuesto 167)**

##### Etapa 1

Se disolvió ácido 5-bromo-2-fluorobenzoico (500 mg, 2,23 mmoles) en DMF (5,0 ml), y se le añadieron hidrocloreto de dimetilamina (223 mg, 2,72 mmoles), WSC·HCl (511 mg, 2,66 mmoles), HOBt·H<sub>2</sub>O (410 mg, 2,68 mmoles) y carbonato de potasio (367 mg, 2,66 mmoles), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió a la mezcla una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 50/50) para dar 5-bromo-2-fluoro-N,N-dimetilbenzamida (550 mg, 2,23 mmoles, rendimiento: 99%)

15 RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 7,55-7,45 (m, 2H), 7,03-6,95 (m, 1H), 3,12 (s, 3 H), 2,94 (d, J = 1,3 Hz, 3H).

##### Etapa 2

La 2-fluoro-N,N-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaboran-2-il)benzamida (654 mg, 2,23 mmoles, rendimiento: 99%) se obtuvo de la misma manera que en la etapa 1 del Ejemplo 165, usando 5-bromo-2-fluoro-N,N-dimetilbenzamida, obtenida en lo anterior, en lugar de 6-bromoindan-1-ona.

20 RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 7,87-7,77 (m, 2H), 7,11-7,04 (m, 1H), 3,12 (s, 3H), 2,92 (d, J = 1,3 Hz, 3H), 1,33 (s, 12H). Masas (m/e): 294 (M+H)<sup>+</sup>.

##### Etapa 3

El compuesto 167 del título (730 mg, 1,89 mmoles, rendimiento: 66%) se obtuvo de la misma manera que en la etapa 2 del Ejemplo 165, usando 2-fluoro-N,N-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaboran-2-il)benzamida, obtenida en lo anterior, en lugar de 6-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaboran-2-il)indan-1-ona.

25 RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 7,85-7,82 (m, 1H), 7,72 (dd, J = 6,2, 2,0 Hz, 1H), 7,11-7,02 (m, 2H), 4,06-3,96 (m, 2H), 3,92 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 3,45-3,30 (m, 2H), 3,14 (s, 3H), 2,94 (d, J = 1,5 Hz, 3H), 2,13-1,98 (m, 1H), 1,72-1,57 (m, 2H), 1,50-1,32 (m, 2H), 1,46 (s, 9H). Masas (m/e): 388 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 168

#### 30 **4-[2-terc-Butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-N-etil-N-metilquinolin-2-carboxamida (Compuesto 168)**

##### Etapa 1

Se disolvió ácido 4-hidroxiquinolin-2-carboxílico (1,00 g, 5,29 mmoles) en DMF (10 ml), y se le añadieron N-etilmetilamina (91 µl, 10,6 mmoles), WSC·HCl (2,03 g, 10,6 mmoles) y HOBt·H<sub>2</sub>O (1,62 g, 10,6 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla se añadió una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo/metanol = 95/5) para dar N-etil-4-hidroxi-N-metilquinolin-2-carboxamida (615 mg, 2,67 mmoles, rendimiento: 50%).

40 Masa (m/e): 231 (M+H)<sup>+</sup>.

##### Etapa 2

Se disolvió N-etil-4-hidroxi-N-metilquinolin-2-carboxamida (615 mg, 2,67 mmoles), obtenida en lo anterior, en piridina (8,0 ml), y se le añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (1,0 ml, 5,92 mmoles) con enfriamiento con hielo en una atmósfera de argón, y después la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla se añadió una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo/metanol = 98/2) para dar N-etil-N-metil-4-trifluorometanosulfoniloxiquinolin-2-carboxamida (914 mg, 2,52 mmoles, rendimiento: 94%). RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 8,19 (dd, J = 8,3, 3,6 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,92-7,84 (m, 1H), 7,82-7,72 (m, 2H), 3,78-3,46 (m, 2H), 3,23-3,15 (m, 3H), 1,37-1,27 (m, 3H). Masas (m/e): 363 (M+H)<sup>+</sup>.

50

## Etapa 3

Se disolvió 2-terc-butil-1-(tetrahidropiran-4-il)metil-4-tributylestannil-1H-imidazol (99 mg, 0,19 mmoles), obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 108, en DMF (1,0 ml), y se le añadieron N-etil-4-trifluorometanosulfonilo-N-metilquinolin-2-carboxamida (96 mg, 0,39 mmoles), obtenida en lo anterior, tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (23 mg, 0,02 mmoles) y cloruro de litio (41 mg, 0,98 mmoles), y después la mezcla se agitó a 100°C durante 1 hora. Después de que la mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, se le añadió una disolución acuosa de fluoruro de potasio, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y después la mezcla se filtró a través de Celite. Se añadió una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio al filtrado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo/metanol = 95/5) para dar el compuesto 168 del título (14 mg, 0,03 mmoles, rendimiento: 17%).

RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 9,03-8,94 (m, 1H), 8,12-8,02 (m, 1H) 7,87 (s, 1H), 7,74-7,63 (m, 1H), 7,61-7,53 (m, 1H), 7,36 (s, 1H), 4,06-3,95 (m, 4H), 3,78-3,46 (m, 2H), 3,46-3,30 (m, 2H), 3,18-3,07 (m, 3H), 2,17-2,04 (m, 1H), 1,74-1,60 (m, 2H), 1,55-1,35 (m, 2H), 1,53 (s, 9H), 1,35-1,18 (m, 3H). Masas (m/e): 435 (M+H)<sup>+</sup>.

15 **Ejemplo 169****5-[2-terc-butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-N,N-dietil-2-fluoronicotinamida (Compuesto 169)**

## Etapa 1

La 5-bromo-N,N-dietil-2-fluoronicotinamida (31 mg, 0,11 mmoles, rendimiento: 75%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 9, usando el ácido 5-bromo-2-fluoronicotínico en lugar del Compuesto c.

20 RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 8,32-8,28 (m, 1H), 7,90 (dd, J = 7,8, 2,5 Hz, 1H), 3,57 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,22 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,26 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,14 (t, J = 7,1 Hz, 3H). Masas (m/e): 275, 277 (M+H)<sup>+</sup>.

## Etapa 2

25 El compuesto del título 169 (8,0 mg, 0,02 mmoles, rendimiento: 17%) se obtuvo de la misma manera que en la etapa 3 del Ejemplo 168, usando 5-bromo-N,N-dietil-2-fluoronicotinamida, obtenida en lo anterior, en lugar de N-etil-N-metil-4-trifluorometanosulfoniloquinolin-2-carboxamida.

RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 8,57 (dd, J = 2,3, 1,2 Hz, 1H), 8,14 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 4,06-3,98 (m, 2H), 3,94 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 3,58 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,45-3,33 (m, 2H), 3,24 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,14-2,00 (m, 1H), 1,71-1,59 (m, 2H), 1,51-1,35 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,12 (t, J = 7,1 Hz, 3H). Masas (m/e): 417 (M+H)<sup>+</sup>.

30 **Ejemplo 170****6-Amino-5-[2-terc-butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-N-etil-N-metilnicotinamida (Compuesto 170)**

## Etapa 1

35 La 6-amino-5-bromo-N-etil-N-metilnicotinamida (501 mg, 1,94 mmoles, rendimiento: 84%) se obtuvo de la misma manera que en la etapa 1 del Ejemplo 168, usando el ácido 6-amino-5-bromonicotínico en lugar del ácido 4-hidroxiquinolin-2-carboxílico.

RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 8,13 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 3,46 (brs, 2H), 3,04 (s, 3H), 1,21 (t, J = 7,2 Hz, 3H). Masas (m/e): 258, 260 (M+H)<sup>+</sup>.

## Etapa 2

40 El compuesto del título 170 (52 mg, 0,13 mmoles, rendimiento: 60%) se obtuvo de la misma manera que en la etapa 3 del Ejemplo 168, usando 6-amino-5-bromo-N-etil-N-metilnicotinamida, obtenida en lo anterior, en lugar de N-etil-N-metil-4-trifluorometanosulfoniloquinolin-2-carboxamida.

45 RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 8,03 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,92 (brs, 2H), 4,07-3,97 (m, 2H), 3,94 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 3,57-3,30 (m, 4H), 3,05 (s, 3H), 2,06-1,96 (m, 1H), 1,72-1,54 (m, 2H), 1,54-1,32 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,33-1,14 (m, 3H). Masas (m/e): 400 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 171****8-[2-terc-Butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-N-etil-N-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida (Compuesto 171)**

## Etapa 1

Se disolvió 6-amino-5-bromo-N-etil-N-metilnicotinamida (250 mg, 0,97 mmoles), obtenida en la Etapa 1 del Ejemplo 170, en etanol (2,5 ml), y se le añadió una disolución acuosa de cloroacetaldehído al 50%, y la mezcla se agitó toda la noche a reflujo. Después de que la mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, se le añadió una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con una disolución mixta de cloroformo/isopropanol (6/1). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo/metanol = 98/2) para dar 8-bromo-N-etil-N-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida (65 mg, 0,23 mmoles, rendimiento: 24%). RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 8,31 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 3,49 (brs, 2H), 3,07 (s, 3H), 1,24 (t, J = 7,1 Hz, 3H). Masas (m/e): 282, 284 (M+H)<sup>+</sup>.

## Etapa 2

El compuesto 171 del título (15 mg, 0,04 mmoles, rendimiento: 22%) se obtuvo de la misma manera que en la etapa 3 del Ejemplo 168, usando 8-bromo-N-etil-N-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, obtenida en lo anterior, en lugar de N-etil-N-metil-4-trifluorometanosulfoniloxiquinolin-2-carboxamida.

RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 8,26 (s, 1H), 8,22 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,04-3,96 (m, 4H), 3,59-3,33 (m, 4H), 3,10 (s, 3H), 2,28-2,17 (m, 1H), 1,71-1,57 (m, 2H), 1,52-1,38 (m, 2H), 1,50 (s, 9H), 1,32-1,23 (m, 3H). Masas (m/e): 424 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 172

**4-[2-terc-Butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-N,N-dietilpirimidin-2-carboxamida (Compuesto 172)**

## Etapa 1

El 4-[2-terc-butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]pirimidin-2-carboxilato de n-propilo (27 mg, 0,08 mmoles, rendimiento: 44%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 2, usando el Compuesto 218 obtenido en el Ejemplo 218 en lugar del Compuesto 8.

RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 8,78 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 4,42 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 4,07-3,95 (m, 4H), 3,48-3,33 (m, 2H), 2,21-2,08 (m, 1H), 1,89 (tt, J = 7,4, 6,9 Hz, 2H), 1,69-1,56 (m, 2H), 1,53-1,34 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,04 (t, J = 7,4 Hz, 3H). Masas (m/e): 387 (M+H)<sup>+</sup>.

## Etapa 2

El ácido 4-[2-terc-butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]pirimidin-2-carboxílico (53 mg, 0,15 mmoles, rendimiento: 99%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 3 de referencia, usando 4-[2-terc-butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]pirimidin-2-carboxilato de n-propilo obtenido en lo anterior en lugar del Compuesto b. RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 8,78 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 4,09-3,95 (m, 4H), 3,47-3,33 (m, 2H), 2,23-2,07 (m, 1H), 1,72-1,57 (m, 2H), 1,55-1,36 (m, 2H), 1,49 (s, 9H). Masas (m/e): 345 (M+H)<sup>+</sup>.

## Etapa 3

El compuesto 172 del título (45 mg, 0,11 mmoles, rendimiento: 75%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 9, usando el ácido 4-[2-terc-butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]pirimidin-2-carboxílico obtenido en lo anterior en lugar del Compuesto c.

RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 8,65 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 4,04-3,95 (m, 2H), 3,95 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 3,60 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,43-3,32 (m, 2H), 3,21 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,17-2,07 (m, 1H), 1,68-1,56 (m, 2H), 1,52-1,36 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,14 (t, J = 7,1 Hz, 3H). Masas (m/e): 400 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 173

**5-[2-terc-Butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-N,N-dietil-2-(metilamino)benzamida (Compuesto 173)**

El Compuesto 66 (55 mg, 0,13 mmoles), obtenido en el Ejemplo 66, se disolvió en una disolución acuosa de metilamina al 40% (0,5 ml), y la mezcla se agitó a 180°C durante 1 hora en un instrumento de síntesis química ayudado por microondas (CEM Discover). Después de que la mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadió una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo/metanol = 97/3) para dar el compuesto 173 del título (2,2 mg, 0,01 mmoles, rendimiento: 8%).

RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 7,64 (dd, J = 8,4, 1,8Hz, 1H), 7,50 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,66 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,04-3,95 (m, 2H), 3,89 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 3,50-3,30 (m, 6H), 2,82 (s, 3H), 2,12-1,95 (m, 1H), 1,70-1,60 (m, 2H), 1,55-1,33 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,20 (t, J = 7,3 Hz, 6H). Masas (m/e): 427 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 174

##### 5 3-Acetil-5-[2-terc-butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-N,N-dietilbenzamida (Compuesto 174)

El compuesto 174 del título (73 mg, 0,17 mmoles, rendimiento: 42%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 49, usando el Compuesto 67 obtenido en el Ejemplo 67 en lugar del Compuesto 43.

10 RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 8,33 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 4,08-3,89 (m, 4H), 3,63-3,27 (m, 6H), 2,63 (s, 3H), 2,17-2,00 (m, 1H), 1,73-1,56 (m, 2H), 1,55-1,33 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,31-1,13 (m, 6H). Masas (m/e): 440 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 175

##### 15 3-[2-terc-Butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-N,N-dietil-5-(1-hidroxiletíl)benzamida (Compuesto 175)

15 El compuesto 175 del título (64 mg, 0,15 mmoles, rendimiento: 80%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 30, usando el Compuesto 174 obtenido en el Ejemplo 174 en lugar del Compuesto f.

RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 7,83-7,80 (m, 1H), 7,65-7,61 (m, 1H), 7,22-7,19 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 4,93 (q, J = 6,1 Hz, 1H), 4,06-3,94 (m, 2H), 3,92 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 3,62-3,12 (m, 6H), 2,14-2,00 (m, 1H), 1,91 (brs, 1H), 1,70-1,56 (m, 2H), 1,55-1,32 (m, 2H), 1,52 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 1,47 (s, 9H), 1,27-1,09 (m, 6H). Masas (m/e): 442 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 176

##### 20 6-[2-terc-Butil-1-(3,6-dihidro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-N-metil-N-propilpirazin-2-carboxamida (Compuesto 176)

#### Etapa 1

25 El (3,6-dihidro-2H-piran-4-il)metilmetanosulfonato (19 mg, 0,10 mmoles, rendimiento: 57%) se obtuvo de la misma manera que en la etapa 2 del Ejemplo 45, usando (3,6-dihidro-2-H-piran-4-il)metanol obtenido mediante el método descrito en J. Am. Chem. Soc., vol. 125, p. 4704 (2003) en lugar de (tetrahidropiran-4-il)metanol.

RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 5,94-5,90 (m, 1 H), 4,65-4,63 (m, 2H), 4,20-4,15 (m, 2H), 3,85-3,80 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,22-2,16 (m, 2H).

#### Etapa 2

30 El compuesto 176 del título (16 mg, 0,04 mmoles, rendimiento: 24%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 177 mencionado más abajo, usando (3,6-dihidro-2H-piran-4-il)metilmetanosulfonato, obtenido en lo anterior, en lugar de 4-bencil-2-(clorometil)morfolina. RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 9,2,5-9,23 (m, 1H), 8,63-8,61 (m, 1H), 7,52-7,46 (m, 1H), 5,48-5,42 (m, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,18-4,12 (m, 2H), 3,84-3,77 (m, 2H), 3,58-3,25 (m, 2H), 3,14-3,04 (m, 3H), 2,12-2,02 (m, 2H), 1,82-1,63 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,05-0,76 (m, 3H). Masas (m/e): 398 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 177

##### 35 6-[1-(4-Bencilmorfolin-2-ilmetil)-2-terc-butil-1H-imidazol-4-il]-N-metil-N-propilpirazin-2-carboxamida (Compuesto 177)

40 El Compuesto v (667 mg, 2,21 mmoles), obtenido en el ejemplo 22 de referencia, se disolvió en DMF (7,0 ml), y se le añadieron 4-bencil-2-(clorometil)morfolina (600 mg, 2,65 mmoles), obtenida mediante el método descrito en J. Med. Chem., vol. 33, p. 1406 (1990), y carbonato de cesio (3,59 g, 11,0 mmoles), y la mezcla se agitó toda la noche a 90°C. A la mezcla se añadió una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo/metanol = 95/5) para dar el compuesto 177 del título (336 mg, 0,68 mmoles, rendimiento: 31%).

45 RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 9,24-9,20 (m, 1H), 8,63-8,61 (m, 1H), 7,68-7,64 (m, 1H), 7,37-7,24 (m, 5H), 4,12-4,07 (m, 2H), 3,92-3,82 (m, 2H), 3,67-3,27 (m, 5H), 3,15-3,06 (m, 3H), 2,85-2,62 (m, 2H), 2,25-2,12 (m, 1H), 2,04-1,93 (m, 1H), 1,79-1,65 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,05-0,78 (m, 3H). Masas (m/e): 491 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 178

##### 6-[2-terc-Butil-1-(morfolin-2-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-N-metil-N-propilpirazin-2-carboxamida (Compuesto 177)

## Etapa 1

El compuesto 178 del título (111 mg, 0,28 mmoles, rendimiento: 47%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 87, usando el Compuesto 177 obtenido en el Ejemplo 177 en lugar del Compuesto 70.

5 RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 9,24-9,21 (m, 1H), 8,64-8,61 (m, 1H), 7,69-7,65 (m, 1H), 4,12-4,07 (m, 2H), 3,97-3,71 (m, 2H), 3,64-3,27 (m, 3H), 3,16-3,06 (m, 3H), 3,02-2,79 (m, 3H), 2,72-2,61 (m, 1H), 2,25 (brs, 1H), 1,80-1,67 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,06-0,79 (m, 3H). Masas (m/e): 401 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 179****6-[1-(4-Bencil-5-oxomorfolin-2-ilmetil)-2-terc-butil-1H-imidazol-4-il]-N-metil-N-propilpirazin-2-carboxamida (Compuesto 179)**

10 El compuesto 179 del título (120 mg, 0,24 mmoles, rendimiento: 13%) se obtuvo de la misma manera que en la etapa 1 del Ejemplo 177, usando 4-bencil-2-clorometilmorfolin-3-ona obtenida mediante el método descrito en el documento US636218 en lugar de 4-bencil-2-(clorometil)morfolina.

15 RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 9,24-9,21 (m, 1H), 8,64-8,62 (m, 1H), 7,64-7,60 (m, 1H), 7,41-7,23 (m, 5H), 4,72-4,56 (m, 2H), 4,46-4,35 (m, 1H), 4,24-3,98 (m, 4H), 3,59-3,15 (m, 4H), 3,16-3,03 (m, 3H), 1,79-1,65 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,05-0,77 (m, 3H). Masas (m/e): 505 (H+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 180****6-[2-terc-Butil-1-(1,1-dioxotetrahidrotiopiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-N-metil-N-propilpirazin-2-carboxamida (Compuesto 180)**

## Etapa 1

20 El (tetrahidrotiopiran-4-il)metilmetanosulfonato (870 mg, 4,14 mmoles, rendimiento: 59%) se obtuvo de la misma manera que en la etapa 2 del Ejemplo 45, usando (tetrahidrotiopiran-4-il)metanol obtenido mediante el método descrito en el documento US2007/082931 en lugar de (tetrahidropiran-4-il)metanol.

RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 4,04 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,01 (s, 3 H), 2,81-2,56 (m, 4H), 2,15-2,04 (m, 2H), 1,89-1,71 (m, 1H), 1,56-1,38 (m, 2H).

## 25 Etapa 2

30 Se disolvió metanosulfonato de (tetrahidrotiopiran-4-il)metilo (60 mg, 0,29 mmoles), obtenido en lo anterior, en cloroformo (3,0 ml), y se añadió le ácido m-cloroperbenzoico (150 mg, 0,87 mmoles), y después la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla se añadió una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo/metanol = 95/5) para dar metanosulfonato de (1,1-dioxotetrahidrotiopiran-4-il)metilo (41 mg, 0,17 mmoles, rendimiento: 60%).

RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 4,13 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,16-2,96 (m, 4H), 3,05 (s, 3H), 2,26-2,16 (m, 2H), 2,10-1,92 (m, 3H).

## 35 Etapa 3

El compuesto 180 del título (22 mg, 0,05 mmoles, rendimiento: 79%) se obtuvo de la misma manera que en la etapa 1 del Ejemplo 177, usando metanosulfonato de (1,1-dioxotetrahidrotiopiran-4-il)metilo obtenido en lo anterior en lugar de 4-bencil-2-(clorometil)morfolina.

40 RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 9,26-9,23 (m, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,57-7,51 (m, 1H), 4,05 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 3,58-3,24 (m, 2H), 3,16-2,90 (m, 7H), 2,19-1,94 (m, 5H), 1,81-1,62 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,06-0,74 (m, 3H). Masas (m/e): 448 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 181****6-[2-terc-Butil-1-([1,4]dioxepan-6-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-N-metil-N-propilpirazin-2-carboxamida (Compuesto 181)**

## 45 Etapa 1

En una atmósfera de argón, se disolvió 6-metilen-[1,4]-dioxepano (200 mg, 1,75 mmoles), obtenido mediante el método descrito en Liebigs Ann. Chem., vol. 736, p. 75 (1970), en THF (5,0 ml), y se le añadió una disolución en THF de borano (1,0 moles/l; 1,9 ml, 1,9 mmoles) con enfriamiento con hielo, y después la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla se añadió una disolución acuosa de peróxido de hidrógeno al

37% (0,54 ml, 5,25 mmoles) y una disolución acuosa de hidróxido de sodio al 10% (1,9 ml, 5,25 mmoles) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua a la mezcla, y la mezcla se extrajo con cloroformo/isopropanol (6/1). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo/metanol = 95/5) para dar ([1,4]-dioxepan-6-il)metanol (81 mg, 0,61 mmoles, rendimiento: 70%).

RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 4,02-3,93 (m, 2H), 3,83-3,71 (m, 6H), 3,69-3,60 (m, 2H), 2,29-2,17 (m, 1H).

#### Etapa 2

El metanosulfonato de ([1,4]-dioxepan-6-il)metilo (111 mg, 0,53 mmoles, rendimiento: 81%) se obtuvo de la misma manera que en la etapa 2 del Ejemplo 45, usando ([1,4]-dioxepan-6-il)metanol obtenido en lo anterior en lugar de (tetrahidropiran-4-il)-metanol.

RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 4,26-4,22 (m, 2H), 3,99-3,90 (m, 2H), 3,79-3,70 (m, 6H), 3,03 (s, 3H), 2,53-2,41 (m, 1H).

#### Etapa 3

El compuesto 181 del título (150 mg, 0,36 mmoles, rendimiento: 84%) se obtuvo de la misma manera que en la Etapa 1 del Ejemplo 177, usando metanosulfonato de ([1,4]-dioxepan-6-il)metilo obtenido en lo anterior en lugar de 4-bencil-2-(clorometil)morfolina.

RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 9,24-9,23 (m, 1H), 8,63-8,62 (m, 1H), 7,60-7,57 (m, 1H), 4,14 (dd, J = 7,7,1,8 Hz, 2H), 3,95-3,87 (m, 2H), 3,82-3,79 (m, 4H), 3,71 (dd, J = 12,8, 4,8 Hz, 2H), 3,57-3,28 (m, 2H), 3,14-3,05 (m, 3H), 2,57-2,45 (m, 1H), 1,78-1,66 (m, 2H), 1,50 (s, 9H), 1,05-0,77 (m, 3H). Masas (m/e): 416 (M+H)<sup>+</sup>.

### 20 Ejemplo 182

#### **6-[2-terc-Butil-1-(4-metoxitetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-N-metil-N-propilpirazin-2-carboxamida (Compuesto 182)**

#### Etapa 1

En una atmósfera de argón, se disolvió 4,4-dimetoxitetrahidropirano (4,39 g, 30,0 mmoles) en diclorometano (60 ml), y se le añadieron isocianuro de terc-butilo (3,73 ml, 33,0 mmoles) y tetracloruro de titanio (3,95 ml, 36,8 mmoles) a -78°C, y después la mezcla se agitó toda la noche a temperatura ambiente. A la mezcla se añadió una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se filtró a través de Celite, y después el filtrado se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 80/20) para dar 4-metoxitetrahidropiran-4-carbonitrilo (3,30 g, 23,4 mmoles, rendimiento: 78%). RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 3,98-3,89 (m, 2H), 3,72-3,62 (m, 2H), 3,47 (s, 3H), 2,18-2,08 (m, 2H), 1,92-1,81 (m, 2H).

#### Etapa 2

Se disolvió 4-metoxitetrahidropiran-4-carbonitrilo (3,30 g, 23,2 mmoles), obtenido en lo anterior, en agua (30 ml), y se le añadió hidróxido de potasio (9,90 g, 177 mmoles), y después la mezcla se agitó a reflujo durante 4 horas. La mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, y después se lavó con éter dietílico. Se añadió ácido clorhídrico concentrado (20 ml) a la capa acuosa, y la mezcla se extrajo con cloroformo-isopropanol (6/1). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar un producto apenas purificado de ácido 4-metoxitetrahidropiran-4-carboxílico (3,73 g, 23,2 mmoles, rendimiento: 99%). Este producto apenas purificado se usó como tal en la etapa subsiguiente.

#### Etapa 3

En una atmósfera de argón, se suspendió hidruro de litio y aluminio (240 mg, 6,24 mmoles) en THF (20 ml), y se le añadió suavemente el producto apenas purificado de ácido 4-metoxitetrahidropiran-4-carboxílico (1,00 g, 6,24 mmoles), obtenido en lo anterior, con enfriamiento con hielo, y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla se añadieron secuencialmente agua (0,24 mmoles), una disolución acuosa de hidróxido de sodio al 15% (0,24 ml), y agua (0,72 ml), con enfriamiento con hielo, y después la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se filtró a través de Celite, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1/1) para dar (4-metoxitetrahidropiran-4-il)metanol (428 mg, 2,93 mmoles, rendimiento: 47%).

RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 3,74-3,69 (m, 4H), 3,54 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,24 (s, 3H), 1,81-1,70 (m, 3H), 1,64-1,53 (m, 2H).

## Etapa 4

El trifluorometilsulfonato de (4-metoxitetrahidropiran-4-il)metilo (84 mg, 0,17 mmoles, rendimiento: 94%) se obtuvo de la misma manera que en la etapa 1 del Ejemplo 23 de referencia, usando (4-metoxitetrahidropiran-4-il)metanol obtenido en lo anterior en lugar de (4-fluorotetrahidropiran-4-il)metanol.

5 RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 4,39 (s, 2H), 3,81-3,65 (m, 4H), 3,29 (s, 3H), 1,84-1,59 (m, 4H).

## Etapa 5

El compuesto 182 del título (5,2 mg, 0,01 mmoles, rendimiento: 4%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 177, usando trifluorometanosulfonato de (4-metoxitetrahidropiran-4-il)metilo obtenido en lo anterior en lugar de 4-bencil-2-(clorometil)morfolina.

10 RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 9,24-9,21 (m, 1H), 8,64-8,61 (m, 1H), 7,88-7,85 (m, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,81-3,63 (m, 4H), 3,58-3,25 (m, 5H), 3,14-3,07 (m, 3H), 1,82-1,62 (m, 6H), 1,50 (s, 9H), 1,05-0,79 (m, 3H). Masas (m/e): 430 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 183****6-[2-terc-Butil-1-(4-cianotetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-N-metil-N-propilpirazin-2-carboxamida (Compuesto 183)**

## 15 Etapa 1

Se disolvió 4-cianotetrahidropiran-4-carboxilato de metilo (200 mg, 1,18 mmoles), obtenido mediante el método descrito en el documento US 2004/0072082, en una disolución de mixta de THF (5,0 ml), metanol (1,0 ml) y agua (0,5 ml), y se le añadió borohidruro de sodio (90 mg, 2,4 mmoles), y después la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron a la mezcla, con enfriamiento con hielo, acetona y salmuera saturada, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 50/50 hasta 0/100) para dar (4-cianotetrahidropiran-4-il)metanol (132 mg, 0,94 mmoles, rendimiento: 80%).

20 RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 4,05-3,95 (m, 2H), 3,78-3,60 (m, 4H), 1,95-1,85 (m, 2H), 1,71-1,55 (m, 2H).

## 25 Etapa 2

El metanosulfonato de (4-cianotetrahidropiran-4-il)metilo (201 mg, 0,94 mmoles, 99%) se obtuvo de la misma manera que en la etapa 2 del Ejemplo 45, usando (4-cianotetrahidropiran-4-il)metanol obtenido en lo anterior en lugar de (tetrahidropiran-4-il)metanol.

30 RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 4,20 (s, 2H), 4,07-3,98 (m, 2H), 3,79-3,66 (m, 2H), 3,13 (s, 3H), 1,99-1,90 (m, 2H), 1,79-1,64 (m, 2H).

## Etapa 3

El compuesto 183 del título (61 mg, 0,14 mmoles, rendimiento: 39%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 177, usando metanosulfonato de (4-cianotetrahidropiran-4-il)metilo obtenido en lo anterior en lugar de 4-bencil-2-(clorometil)-morfolina.

35 RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 9,26-9,23 (m, 1H), 8,70-8,67 (m, 1H), 8,00-7,96 (m, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,08-3,99 (m, 2H), 3,82-3,69 (m, 2H), 3,59-3,27 (m, 2H), 3,15-3,10 (m, 3H), 1,96-1,88 (m, 2H), 1,84-1,67 (m, 4H), 1,52 (s, 9H), 1,05-0,78 (m, 3H). Masas (m/e): 425 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 184****6-[2-terc-Butil-1-(4-metiltetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-N-metil-N-propilpirazin-2-carboxamida (Compuesto 184)**

## 40 Etapa 1

El metanosulfonato de (4-metiltetrahidropiran-4-il)metilo (208 mg, 1,00 mmoles, rendimiento: 87%) se obtuvo de la misma manera que en la etapa 2 del Ejemplo 45, usando (4-metiltetrahidropiran-4-il)metanol obtenido mediante el método descrito en el documento W02003/022801 en lugar de (tetrahidropiran-4-il)metanol.

45 RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 3,99 (s, 2H), 3,81-3,59 (m, 4H), 3,03 (s, 3H), 1,69-1,57 (m, 2H), 1,42-1,32 (m, 2H), 1,12 (s, 3H).

## Etapa 2

El compuesto 184 del título (80 mg, 0,19 mmoles, rendimiento: 34%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 177, usando metanosulfonato de (4-metiltetrahidropiran-4-il)metilo obtenido en lo anterior en lugar de 4-bencil-2-(clorometil)morfolina.

- 5 RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 9,26-9,23 (m, 1H), 8,63-8,60 (m, 1H), 7,62-7,58 (m, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,91-3,82 (m, 2H), 3,69-3,57 (m, 2H), 3,57-3,25 (m, 2H), 3,14-3,04 (m, 3H), 1,85-1,65 (m, 4H), 1,53-1,48 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,07 (s, 3H), 1,05-0,77 (m, 3H). Masas (m/e): 414 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 185**

10 **6-[2-terc-Butil-1-(4-fluorotetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-N-etil-N-metilpirazin-2-carboxamida (Compuesto 185)**

## Etapa 1

La N-etil-N-metilpirazinacarboxamida (37,6 g, 228 mmoles, rendimiento: 94%) se obtuvo de la misma manera que en la etapa 1 del Ejemplo 168, usando ácido pirazincarboxílico en lugar del ácido 4-hidroxiquinolin-2-carboxílico.

- 15 RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 8,94-8,90 (m, 1H), 8,63-8,61 (m, 1H), 8,56-8,53 (m, 1H), 3,68-3,38 (m, 2H), 3,14-3,08 (m, 3H), 1,31-1,20 (m, 3H).

## Etapa 2

La 6-tributilestannil-N-etil-N-metilpirazin-2-carboxamida (6,45 g, 14,2 mmoles, rendimiento: 33%) se obtuvo de la misma manera que en la Etapa 2 del Ejemplo 22 de referencia, usando N-etil-N-metilpirazinacarboxamida obtenida en lo anterior en lugar de N-metil-N-propilpirazincarboxamida;

- 20 RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 8,74-8,70 (m, 1H), 8,57-8,54 (m, 1H), 3,68-3,41 (m, 2H), 3,13-3,09 (m, 3H), 1,50-1,12 (m, 21H), 0,88 (t, J = 7,3 Hz, 9H).

## Etapa 3

- 25 El compuesto 185 del título (36 mg, 0,09 mmoles, rendimiento: 41%) se obtuvo de la misma manera que en la Etapa 3 del Ejemplo 22 de referencia, usando 6-tributilestannil-N-etil-N-metilpirazin-2-carboxamida obtenida en lo anterior en lugar de 6-tributilestannil-N-metil-N-propilpirazin-2-carboxamida, y el Compuesto w obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 23 de referencia en lugar de 2-terc-butil-4-yodo-1H-imidazol.

RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 9,25-9,23 (m, 1H), 8,68-8,65 (m, 1H), 7,80-7,77 (m, 1H), 4,30 (d, J = 23,5 Hz, 2H), 3,93-3,83 (m, 2H), 3,79-3,67 (m, 2H), 3,67-3,37 (m, 2H), 3,14-3,08 (m, 3H), 1,94-1,64 (m, 4H), 1,49 (s, 9H), 1,28 (t, J = 6,9 Hz, 3H). Masas (m/e): 404 (M+H)<sup>+</sup>.

30 **Ejemplo 186**

**6-[2-terc-Butil-1-(4-fluorotetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-N,N-dimetilpirazin-2-carboxamida (Compuesto 186)**

## Etapa 1

- 35 El 6-[2-terc-butil-1-(4-fluorotetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]pirazin-2-carboxilato de propilo (510 mg, 1,26 mmoles, rendimiento: 89%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 2 de referencia, usando 6-[2-terc-butil-1-(4-fluorotetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-2-cloropirazina obtenida en el Ejemplo 197 mencionado más abajo en lugar del Compuesto 8.

- 40 RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 9,38 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 7,94 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,39 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 4,30 (d, J = 23,4 Hz, 2H), 3,92-3,84 (m, 2H), 3,78-3,67 (m, 2H), 1,92-1,67 (m, 6H), 1,49 (s, 9H), 1,06 (t, J = 7,7 Hz, 3H). Masas (m/e): 405 (M+H)<sup>+</sup>.

## Etapa 3

- 45 El ácido 6-[2-terc-butil-1-(4-fluorotetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]pirazin-2-carboxílico (370 mg, 1,02 mmoles, rendimiento: 82%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 3 de referencia, usando 6-[2-terc-butil-1-(4-fluorotetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]pirazin-2-carboxilato de propilo obtenido en lo anterior en lugar del Compuesto b.

RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 9,37 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 7,85 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 4,34 (d, J = 23,4 Hz, 2H), 3,95-3,87 (m, 2H), 3,80-3,69 (m, 2H), 1,92-1,70 (m, 4H), 1,50 (s, 9H). Masas (m/e): 363 (M+H)<sup>+</sup>.

## Etapa 4

El compuesto 186 del título (115 mg, 0,30 mmoles, rendimiento: 71%) se obtuvo de la misma manera que en la Etapa 1 del Ejemplo 167, usando el ácido 6-[2-terc-butil-1-(4-fluorotetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]pirazin-2-carboxílico obtenido en lo anterior en lugar del ácido 5-bromo-2-fluorobenzoico.

5 RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 9,24 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,79 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,30 (d, J = 23,5 Hz, 2H), 3,92-3,84 (m, 2H), 3,78-3,67 (m, 2H), 3,17 (s, 3H), 3,13 (s, 3H), 1,90-1,68 (m, 4H), 1,49 (s, 9H). Masas (m/e): 390 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 187

#### 3-[2-terc-Butil-1-(4-fluorotetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-N,N-dimetilbenzamida (Compuesto 187)

Etapa 1

10 El ácido 3-[2-terc-butil-1-(4-fluorotetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]benzoico (137 mg, 0,380 mmoles, rendimiento: 70%) se obtuvo de la misma manera que en la Etapa 2 del Ejemplo 165, usando el Compuesto w obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 23 de referencia en lugar del Compuesto u, y el ácido 3-carboxifenilborónico en lugar de 6-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2] dioxaboran-2-il)indan-1-ona.

RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 8,52-8,50 (m, 1H), 8,05-8,00 (m, 1H), 7,94-7,90 (m, 1H), 7,48-7,41 (m, 2H), 4,29 (d, J = 23,8 Hz, 2H), 3,93-3,85 (m, 2H), 3,80-3,68 (m, 2H), 1,88-1,67 (m, 4H), 1,50 (s, 9H). Masas (m/e): 361 (M+H)<sup>+</sup>.

15 Etapa 2

El compuesto 187 del título (8,0 mg, 0,02 mmoles, rendimiento: 12%) se obtuvo de la misma manera que en la Etapa 1 del Ejemplo 167, usando el ácido 3-[2-terc-butil-1-(4-fluorotetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]benzoico obtenido en lo anterior en lugar del ácido 5-bromo-2-fluorobenzoico.

20 RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 7,88-7,82 (m, 1H), 7,82-7,79 (m, 1H), 7,40-7,33 (m, 2H), 7,24-7,19 (m, 1H), 4,26 (d, J = 24,1 Hz, 2H), 3,92-3,83 (m, 2H), 3,78-3,66 (m, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 1,89-1,59 (m, 4H), 1,47 (s, 9H). Masas (m/e): 388 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 188

#### 4-[2-terc-Butil-1-(4-fluorotetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-N,N-dimetiltiofen-2-carboxamida (Compuesto 189)

25 Etapa 1

La 4-bromo-N,N-dimetiltiofen-2-carboxamida (214 mg, 0,91 mmoles, rendimiento: 95%) se obtuvo de la misma manera que en la Etapa 1 del Ejemplo 167, usando el ácido 4-bromotiofen-2-carboxílico en lugar del ácido 5-bromo-2-fluorobenzoico. RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 7,36 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 3,20 (brs, 6H).

Etapa 2

30 El compuesto 188 del título (24 mg, 0,061 mmoles, rendimiento: 33%) se obtuvo de la misma manera que en la Etapa 3 del Ejemplo 22 de referencia, usando el Compuesto x obtenido en el Ejemplo 24 de referencia en lugar de 6-tributylestannil-N-metil-N-propilpirazin-2-carboxamida, y 4-bromo-N,N-dimetiltiofen-2-carboxamida obtenida en lo anterior en lugar de 2-terc-butil-4-yodo-1H-imidazol.

35 RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 7,63 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 4,25 (d, J = 24,1 Hz, 2H), 3,92-3,83 (m, 2H), 3,78-3,66 (m, 2H), 3,20 (brs, 6H), 1,89-1,64 (m, 4H), 1,46 (s, 9H). Masas (m/e): 394 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 189

#### 3-[2-terc-Butil-1-(4-fluorotetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-N-etil-N-metilbenzamida (Compuesto 188)

40 El compuesto 189 del título (36 mg, 0,90 mmoles, rendimiento: 50%) se obtuvo de la misma manera que en la Etapa 1 del Ejemplo 168, usando el ácido 3-[2-terc-butil-1-(4-fluorotetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]benzoico obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 187 en lugar del ácido 4-hidroxiquinolin-2-carboxílico.

RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 7,87-7,82 (m, 1H), 7,80-7,78 (m, 1H), 7,41-7,32 (m, 2H), 7,23-7,17 (m, 1H), 4,26 (d, J = 23,8 Hz, 2H), 3,92-3,83 (m, 2H), 3,78-3,66 (m, 2H), 3,66-3,20 (m, 2H), 3,11-2,91 (m, 3H), 1,90-1,58 (m, 4H), 1,47 (s, 9H), 1,29-1,09 (m, 3H). Masas (m/e): 402 (M+H)<sup>+</sup>.

45 **Ejemplo 190**

#### 5-[2-terc-Butil-1-(4-fluorotetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-N,N-dimetilnicotinamida (Compuesto 190)

Etapa 1

La 5-bromo-N,N-dimetilnicotinamida (212 mg, 0,925 mmoles, rendimiento: 93%) se obtuvo de la misma manera que en la Etapa 1 del Ejemplo 167, usando el ácido 5-bromonicotínico en lugar del ácido 5-bromo-2-fluorobenzoico. RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 8,72 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,93-7,91 (m, 1H), 3,13 (brs, 3H), 3,03 (brs, 3H).

Etapa 2

- 5 El compuesto 190 del título (15 mg, 0,039 mmoles, rendimiento: 20%) se obtuvo de la misma manera que en la Etapa 2 del Ejemplo 188, usando 5-bromo-N,N-dimetilnicotinamida obtenida en lo anterior en lugar de 4-bromo-N,N-dimetiltiofen-2-carboxamida.

10 RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 9,01 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,17-8,13 (m, 1H), 7,47 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 4,28 (d, J = 23,8 Hz, 2H), 3,94-3,83 (m, 2H); 3,79-3,67 (m, 2H), 3,14 (brs, 3H), 3,03 (brs, 3H), 1,90-1,64 (m, 4H), 1,47 (s, 9H). Masas (m/e): 389 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 191

**6-[2-terc-Butil-1-(4-fluorotetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-N-etil-N-metilpicolinamida (Compuesto 191)**

Etapa 1

- 15 La 6-bromo-N-etil-N-metilpicolinamida (240 mg, 0,990 mmoles, rendimiento: 99%) se obtuvo de la misma manera que en la Etapa 1 del Ejemplo 168, usando el ácido 6-bromopicolínico en lugar del ácido 4-hidroxiquinolin-2-carboxílico.

RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 7,70-7,57 (m, 2H), 7,56-7,51 (m, 1H), 3,64-3,35 (m, 2H), 3,10-3,06 (m, 3H), 1,29-1,20 (m, 3H).

20 Etapa 2

El compuesto 191 del título (13 mg, 0,032 mmoles, rendimiento: 16%) se obtuvo de la misma manera que en la Etapa 2 del Ejemplo 188, usando 6-bromo-N-etil-N-metilpicolinamida obtenida en lo anterior en lugar de 4-bromo-N,N-dimetiltiofen-2-carboxamida.

25 RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 8,04-7,98 (m, 1H), 7,79-7,72 (m, 2H), 7,44-7,39 (m, 1H), 4,28 (d, J = 23,5 Hz, 2H), 3,92-3,83 (m, 2H), 3,79-3,67 (m, 2H), 3,66-3,37 (m, 2H), 3,12-3,08 (m, 3H), 1,89-1,65 (m, 4H), 1,48 (s, 9H), 1,30-1,23 (m, 3H). Masas (m/e): 403 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 192

**6-[2-terc-Butil-1-(4-fluorotetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-N,N-dimetilpicolinamida (Compuesto 192)**

Etapa 1

- 30 La 6-bromo-N,N-dimetilpicolinamida (120 mg, 0,594 mmoles, rendimiento: 39%) se obtuvo de la misma manera que en la Etapa 1 del Ejemplo 167, usando el ácido 6-bromopicolínico en lugar del ácido 5-bromo-2-fluorobenzoico.

RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 7,69-7,60 (m, 2H), 7,56-7,51 (m, 1H), 3,12 (s, 3H), 3,11 (s, 3H).

Etapa 2

- 35 El compuesto 192 del título (13 mg, 0,033 mmoles, rendimiento: 9%) se obtuvo de la misma manera que en la Etapa 2 del Ejemplo 188, usando 6-bromo-N,N-dimetilpicolinamida obtenida en lo anterior en lugar de 4-bromo-N,N-dimetiltiofen-2-carboxamida.

RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 8,01 (dd, J = 8,1, 1,1 Hz, 1H), 7,79-7,73 (m, 2H), 7,42 (dd, J = 8,1, 1,1 Hz, 1H), 4,28 (d, J = 23,5 Hz, 2H), 3,91-3,83 (m, 2H), 3,79-3,67 (m, 2H), 3,15 (brs, 3H), 3,13 (brs, 3H), 1,90-1,68 (m, 4H), 1,48 (s, 9H). Masas (m/e): 389 (M+H)<sup>+</sup>.

40 **Ejemplo 193**

**5-[2-terc-Butil-1-(4-fluorotetrahidropiran-4-il)metil-1H-imidazol-4-il]-N-etil-N-metilnicotinamida (Compuesto 193)**

Etapa 1

- 45 La 5-bromo-N-etil-N-metilnicotinamida (223 mg, 0,917 mmoles, rendimiento: 93%) se obtuvo de la misma manera que en la Etapa 1 del Ejemplo 168, usando el ácido 5-bromonicotínico en lugar del ácido 4-hidroxiquinolin-2-carboxílico.

RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 8,73-8,71 (m, 1H), 8,57 (br s, 1H), 7,90 (br s, 1H), 3,67-3,24 (m, 2H), 3,11-2,96 (m, 3H), 1,31-1,13 (m, 3H).

#### Etapa 2

5 El compuesto 193 del título (16 mg, 0,040 mmoles, rendimiento: 21%) se obtuvo de la misma manera que en la Etapa 2 del Ejemplo 188, usando 5-bromo-N-etil-N-metilnicotinamida obtenida en lo anterior en lugar de 4-bromo-N,N-dimetiltiofen-2-carboxamida.

RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 9,03-9,01 (m, 1H), 8,48-8,46 (m, 1H), 8,15-8,12 (m, 1H), 7,48-7,46 (m, 1H), 4,28 (d, J = 24,1 Hz, 2H), 3,94-3,84 (m, 2H), 3,79-3,68 (m, 2H), 3,66-3,22 (m, 2H), 3,11-2,97 (m, 3H), 1,90-1,57 (m, 4H), 1,47 (s, 9H), 1,31-1,09 (m, 3H). Masas (m/e): 403 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 10 Ejemplo 194

##### **6-12-terc-Butil-1-(4-fluorotetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-N-metil-N-propilpirazin-2-carboxamida (Compuesto 194)**

15 El compuesto 194 del título (78,3 mg, 0,188 mmoles, rendimiento: 60%) se obtuvo de la misma manera que en la Etapa 2 del Ejemplo 23 de referencia, usando el Compuesto v obtenido en la Etapa 3 del Ejemplo 22 de referencia en lugar de 2-terc-butil-4-yodo-1H-imidazol.

RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 9,25-9,23 (m, 1H), 8,67-8,64 (m, 1H), 7,79-7,76 (m, 1H), 4,30 (d, J = 23,6 Hz, 2H), 3,95-3,83 (m, 2H), 3,78-3,68 (m, 2H), 3,62-3,25 (m, 2H), 3,14-3,08 (m, 3H), 1,86-1,68 (m, 6H), 1,49 (s, 9H), 1,05-0,78 (m, 3H). Masas (m/e): 418 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 195

##### **20 6-[2-terc-Butil-1-(4-fluorotetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-N,N-dietilpirazin-2-carboxamida (Compuesto 195)**

#### Etapa 1

La N,N-dietilpirazinacarboxamida (12,8 g, 71,4 mmoles, rendimiento: 89%) se obtuvo de la misma manera que en la Etapa 1 del Ejemplo 22 de referencia, usando dietilamina en lugar de metilpropilamina.

25 RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 8,90 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,53 (dd, J = 2,5, 1,5 Hz, 1H), 3,59 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,40 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,20 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

#### Etapa 2

30 La 6-tributilestannil-N,N-dietilpirazin-2-carboxamida (4,40 g, 9,40 mmoles, rendimiento: 22%) se obtuvo de la misma manera que en la Etapa 2 del Ejemplo 22 de referencia, usando N,N-dietilpirazinacarboxamida obtenida en lo anterior en lugar de N-metil-N-propilpirazinacarboxamida.

RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 8,71 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 3,58 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,44 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,67-0,84 (m, 33H).

#### Etapa 3

35 El compuesto 195 del título (43,8 mg, 0,105 mmoles, rendimiento: 48%) se obtuvo de la misma manera que en la Etapa 3 del Ejemplo 185, usando 6-tributilestannil-N,N-dietilpirazin-2-carboxamida obtenida en lo anterior en lugar de 6-tributilestannil-N-etil-N-metilpirazin-2-carboxamida.

RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 9,24-9,23 (m, 1H), 8,68-8,67 (m, 1H), 7,79-7,77 (m, 1H), 4,30 (d, J = 23,5 Hz, 2H), 3,92-3,84 (m, 2H), 3,78-3,67 (m, 2H), 3,58 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,40 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,93-1,58 (m, 4H), 1,49 (s, 9H), 1,29 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,28 (t, J = 7,2 Hz, 3H). Masas (m/e): 418 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 40 Ejemplo 196

##### **5-[2-terc-Butil-1-(4-fluorotetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-2-fluoro-N,N-dimetilbenzamida (Compuesto 196)**

45 El compuesto 196 del título (99,0 mg, 0,244 mmoles, rendimiento: 65%) se obtuvo de la misma manera que en la Etapa 3 del Ejemplo 167, usando el Compuesto w obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 23 de referencia en lugar del Compuesto u.

RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 7,82 (ddd, J = 8,6, 5,0, 2,3 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 6,3, 2,3 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 8,9, 8,6 Hz, 1H), 4,25 (d, J = 23,8 Hz, 2H), 3,92-3,83 (m, 2H), 3,78-3,65 (m, 2H), 3,14 (s, 3H), 2,95 (d, J = 1,7 Hz, 3H), 1,89-1,58 (m, 4H), 1,46 (s, 9H). Masas (m/e): 406 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 197****6-[2-terc-Butil-1-(4-fluorotetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-2-cloropirazina (Compuesto 197)**

El compuesto 197 del título (545 mg, 1,55 mmoles, rendimiento: 71%) se obtuvo de la misma manera que en la Etapa 3 del Ejemplo 185, usando 6-tributylestannil-2-cloropirazina en lugar de 6-tributylestannil-N-etil-N-metilpirazin-2-carboxamida.

RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 9,11 (s, 1H); 8,36 (s, 1H), 7,84 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 4,29 (d, J = 23,1 Hz, 2H), 3,93-3,83 (m, 2H), 3,79-3,67 (m, 2H), 1,92-1,64 (m, 4H), 1,48 (s, 9H). Masas (m/e): 353, 355 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 198****2-(1-(3-[2-terc-Butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]fenil)etiliden)malononitrilo (Compuesto 198)**

Se disolvió el Compuesto 49 (46 mg, 0,14 mmoles), obtenido en el Ejemplo 49, en tolueno (2,0 ml) en una atmósfera de argón, y se le añadieron malononitrilo (0,0900 ml, 1,62 mmoles) y dietilamina (0,168 ml, 1,62 mmoles), y después la mezcla se agitó a 100°C durante 10 horas. Después de que la mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de capa fina preparativa (cloroformo/metanol = 20/1) para dar el compuesto 198 del título (7,6 mg, 0,020 mmoles, rendimiento: 14%).

RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 7,94 (dd, J = 1,7, 1,7 Hz, 1H), 7,88 (ddd, J = 7,7, 1,7, 1,7 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 7,7, 7,7 Hz, 1H), 7,35 (ddd, J = 7,7, 1,7, 1,7 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 4,06-3,98 (m, 2H), 3,95 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 3,44-3,32 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,16-2,00 (m, 1H), 1,71-1,60 (m, 2H), 1,51-1,41 (m, 2H), 1,48 (s, 9H). Masas (m/e): 389 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 199****1-{3-[2-terc-Butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]fenil}-1,3-dimetiltiourea (Compuesto 199)**

Se disolvió el Compuesto 73 (50 mg, 0,15 mmoles), obtenido en el Ejemplo 73, en 1,4-dioxano (2,0 ml), y se le añadió isotiocianato de metilo (0,0500 ml, 0,731 mmoles), y después la mezcla se agitó a 70°C durante 3 horas. Después de que la mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadió una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto 199 del título (48 mg, 0,12 mmoles, rendimiento: 80%).

RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 7,75 (ddd, J = 7,9, 1,7, 1,7 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 1,7, 1,7 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 7,9, 7,9 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,05-7,00 (m, 1H), 5,48-5,38 (m, 1H), 4,06-3,98 (m, 2H), 3,95 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,44-3,33 (m, 2H), 3,02 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,14-2,02 (m, 1H), 1,71-1,60 (m, 2H), 1,53-1,36 (m, 2H), 1,48 (s, 9H). Masas (m/e): 401 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 200****2-[2-terc-Butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-6-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirazina (Compuesto 200)**

El Compuesto 136 (100 mg, 0,299 mmoles), obtenido en el Ejemplo 136, acetato de paladio (3,4 mg, 0,015 mmoles), dicitclohexil-(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfano (18 mg, 0,044 mmoles), ácido 2-fluoro-6-metoxifenilborónico (102 mg, 0,600 mmoles), y fosfato potásico (190 mg, 0,895 mmoles) se disolvieron en tolueno (1,0 ml) en una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a 100°C durante 4 horas. Después de que la mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. Después de que el residuo se purificó mediante cromatografía de capa fina preparativa (heptano/acetato de etilo = 1/1), el sólido blanco obtenido se resuspendió en éter diisopropílico para dar el compuesto 200 del título (60 mg, 0,14 mmoles, rendimiento: 47%).

RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 9,17 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,40-7,30 (m, 1H), 6,87-6,75 (m, 2H), 4,03-3,95 (m, 2H), 3,94 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,41-3,28 (m, 2H), 2,16-2,03 (m, 1H), 1,68-1,58 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,49-1,32 (m, 2H). Masas (m/e): 425 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 201****2-terc-Butil-4-(3-metilsulfanilfenil)-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol (Compuesto 201)**

El Compuesto u (1,00 g, 2,87 mmoles), obtenido en el ejemplo 21 de referencia, se disolvió en THF (10 ml) en una atmósfera de argón, y la disolución se enfrió hasta -78°C. A esta disolución se añadió una disolución de n-butil-litio en n-hexano (1,6 moles/l; 2,70 ml, 4,32 mmoles), y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos. A la mezcla se añadió borato de trimetilo (1,00 ml, 8,62 mmoles), y la mezcla se agitó adicionalmente a 0°C durante 1

hora. Se añadió gota a gota a la mezcla una disolución en THF (10 ml) de 3-bromotioanisol (0,610 g, 3,00 mmoles), y se le añadieron adicionalmente complejo de dicloruro de difenilfosfinoferrocenopaladio-diclorometano (469 mg, 0,574 mmoles), y terc-butóxido de sodio (830 mg, 8,64 mmoles), y después la mezcla se agitó a 50°C durante 3 horas. Después de que la mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (heptano/acetato de etilo = 100/0 → 70/30) para dar el compuesto 201 del título (433 mg, 1,26 mmoles, rendimiento: 44%).

RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 7,69 (dd, J = 1,7, 1,7 Hz, 1H), 7,52 (ddd, J = 7,7, 1,7, 1,7 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 7,7, 7,7 Hz, 1H), 7,12-7,07 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 4,05-3,96 (m, 2H), 3,93 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 3,43-3,32 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,16-1,97 (m, 1H), 1,71-1,60 (m, 2H), 1,50-1,35 (m, 2H), 1,48 (s, 9H). Masas (m/e): 345 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 202

#### 2-terc-Butil-4-(3-metanosulfonilfenil)-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol (Compuesto 202)

El Compuesto 201 (160 mg, 0,464 mmoles), obtenido en el Ejemplo 201, se disolvió en diclorometano (2,0 ml) en una atmósfera de argón, y la disolución se enfrió hasta 0°C. Se añadió a esta disolución ácido 3-cloroperbenzoico (94,0 mg, 0,463 mmoles), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua a la mezcla, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de tiosulfato de sodio y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo/metanol = 100/0 hasta 97/3) para dar el compuesto 202 del título (88 mg, 0,24 mmoles, rendimiento: 52%).

RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 8,00 (dd, J = 1,7, 1,7 Hz, 1H), 7,93 (ddd, J = 7,7, 1,7, 1,7 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 7,7, 7,7 Hz, 1H), 7,42 (ddd, J = 7,7, 1,7, 1,7 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 4,06-3,98 (m, 2H), 3,95 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 3,45-3,32 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,17-2,01 (m, 1H), 1,70-1,60 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,47-1,35 (m, 2H). Masas (m/e): 361 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 203

#### 2-terc-Butil-4-(3-metanosulfonilfenil)-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol (Compuesto 203)

El compuesto 202 (79 mg, 0,22 mmoles), obtenido en el Ejemplo 202, se disolvió en diclorometano (1,0 ml) en una atmósfera de argón, y la disolución se enfrió hasta 0°C. Se añadió a esta disolución ácido 3-cloroperbenzoico (89 mg, 0,44 mmoles), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua a la mezcla, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo/metanol = 100/0 hasta 97/3) para dar el compuesto 203 del título (40 mg, 0,11 mmoles, rendimiento: 50%).

RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 8,25 (dd, J = 1,7, 1,7 Hz, 1H), 8,09 (ddd, J = 7,7, 1,7, 1,7 Hz, 1H), 7,74 (ddd, J = 7,7, 1,7, 1,7 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 7,7, 7,7 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 4,06-3,98 (m, 2H), 3,95 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 3,45-3,33 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,16-2,00 (m, 1H), 1,70-1,61 (m, 2H), 1,51-1,36 (m, 2H), 1,48 (s, 9H). Masas (m/e): 377 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 204

#### 5-[2-terc-Butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)isoxazol-3-carboxamida (Compuesto 204)

El compuesto 204 del título (40 mg, 0,09 mmoles, rendimiento: 72%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 99, usando 5-[2-terc-butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-N-(2,2,2-trifluoroetil)isoxazol-3-carboxamida obtenida en el Ejemplo 213 mencionado más abajo.

RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 7,36-7,32 (m, 1H), 6,79 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,62-4,46 (m, 1H), 4,27-4,13 (m, 1H), 4,08-3,91 (m, 4H), 3,45-3,20 (m, 5H), 2,17-1,96 (m, 1H), 1,69-1,55 (m, 2H), 1,52-1,41 (m, 11H). Masas (m/e): 429 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 205

#### 6-[2-terc-Butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-N-ciclopropil-N-metilpirazin-2-carboxamida (Compuesto 205)

El compuesto 205 del título (209 mg, 0,53 mmoles, rendimiento: 60%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 216 mencionado más abajo, y después en el Ejemplo 145, usando ciclopropilamina en lugar de 2,2,2-trifluoroetilamina, y yodometano en lugar de yodoetano. RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 9,24 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 4,03 (dd, J = 11,4, 3,6 Hz, 2H), 3,96 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 3,38 (dt, J = 11,4, 1,8 Hz, 2H), 3,16 (s, 3H), 3,00-2,94 (m, 1H), 2,15-2,05 (m, 1H), 1,67-1,63 (m, 2H), 1,49-1,35 (m, 11H), 0,55-0,42 (m, 4H). Masas (m/e): 398 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 206****6-[2-terc-Butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-N-ciclopropilmetil-N-metilpirazin-2-carboxamida (Compuesto 206)**

5 El compuesto 206 del título (282 mg, 0,69 mmoles, rendimiento: 79%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 216 mencionado más abajo, y después en el Ejemplo 145, usando aminometilciclopropano en lugar de 2,2,2-trifluoroetilamina, y yodometano en lugar de yodoetano.

RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 9,24 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,58-7,55 (m, 1H), 4,01 (dd, J = 11,7, 4,0 Hz, 2H), 3,97 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 3,39-3,23 (m, 4H), 3,22-3,13 (m, 3H), 2,18-2,04 (m, 1H), 1,67-1,63 (m, 3H), 1,49-1,40 (m, 11H), 0,62-0,49 (m, 2H), 0,37-0,14 (m, 2H). Masas (m/e): 412 (M+H)<sup>+</sup>.

10 **Ejemplo 207****6-[2-terc-Butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-N-cianometil-N-metilpirazin-2-carboxamida (Compuesto 207)**

El compuesto 207 del título (387 mg, 0,98 mmoles, rendimiento: 84%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 143, usando metilaminoacetoneitrilo en lugar de dietilamina.

15 RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 9,33-9,31 (m, 1H), 8,88-8,72 (m, 1H), 7,91-7,57 (m, 1H), 4,55-4,46 (m, 2H), 4,08-3,97 (m, 4H), 3,43-3,10 (m, 5H), 2,18-2,04 (m, 1H), 1,73-1,64 (m, 2H), 1,49-1,23 (m, 11H). Masas (m/e): 397 (N+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 208****Monohidrocloreuro de 6-[2-terc-butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-N-(2-hidroxietyl)-N-metilpirazin-2-carboxamida (Compuesto 208)**

20 Una base libre se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 143, usando 2-(propilamino)etanol en lugar de dietilamina, y la base libre obtenida se trató con cloruro de hidrógeno 4 moles/l-acetato de etilo para dar el compuesto 208 del título (171 mg, 0,37 mmoles, rendimiento: 42%).

RMN <sup>1</sup>H (dppm, DMSO-d<sub>6</sub>): 9,25-9,23 (m, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,12-8,03 (m, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,13-3,22 (m, 12H), 2,22-2,07 (m, 1H), 1,65-1,20 (m, 15H), 0,94-0,65 (m, 3H). Masas (m/e): 430 (M+H)<sup>+</sup>. (como la base libre)

25 **Ejemplo 209****3-[2-terc-Butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-N-(2,2,2-trifluoroetyl)benzamida (Compuesto 209)**

El compuesto 209 del título (190 mg, 0,45 mmoles, rendimiento: 75%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 72, usando 2,2,2-trifluoroetilamina en lugar de etilamina.

**Ejemplo 210**30 **3-[2-terc-Butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-N-(2-fluoroetyl)benzamida (Compuesto 210)**

El compuesto 210 del título (140 mg, 0,36 mmoles, rendimiento: 72%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 72, usando hidrocloreuro de 2-fluoroetilamina en lugar de etilamina.

**Ejemplo 211**35 **6-[2-terc-Butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-N-(2,2,2-trifluoroetyl)piridin-2-carboxamida (Compuesto 211)**

El compuesto 211 del título (85 mg, 0,20 mmoles, rendimiento: 80%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 95.

**Ejemplo 212**40 **4-[2-terc-Butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-N-(2,2-difluoroetyl)tiofen-2-carboxamida (Compuesto 212)**

El compuesto 212 del título (125 mg, 0,31 mmoles, rendimiento: cuantitativo) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 102, usando 2,2-difluoroetilamina en lugar de N-etilmetilamina.

**Ejemplo 213**45 **(2,2,2-trifluoroetyl)amida de ácido 5-[2-terc-butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]isoxazol-3-carboxílico (Compuesto 213)**

El compuesto 213 del título se obtuvo de la misma manera que en la Etapa 2 del Ejemplo 107, usando trifluorometilamina.

#### Ejemplo 214

##### **N-{6-[2-terc-Butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]pirazin-2-il}-N-fenilamina (Compuesto 214)**

5 El compuesto 214 del título (60 mg, 0,15 mmoles, rendimiento: 60%) se obtuvo de la misma manera que en la etapa 1 del Ejemplo 127, usando anilina en lugar de piperidina.

#### Ejemplo 215

##### **N-{6-[2-terc-Butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]pirazin-2-il}-N-metilamina (Compuesto 215)**

10 El compuesto 215 del título (300 mg, 0,91 mmoles, rendimiento: 45%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 127, usando una disolución acuosa al 40% de N-metilamina.

#### Ejemplo 216

##### **6-[2-terc-Butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirazin-2-carboxamida (Compuesto 216)**

15 El compuesto 216 del título (245 mg, 0,58 mmoles, rendimiento: 90%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 143, usando 2,2,2-trifluoroetilamina en lugar de dietilamina.

RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 9,37 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,36-32 (m, 1H), 7,58 (s, 1H), 4,20-4,12 (m, 2H), 4,06-4,00 (m, 4H), 3,41 (dt, J = 11,7, 1,7 Hz, 2H), 2,18-2,10 (m, 1H), 1,74-1,69 (m, 2H), 1,57-1,39 (m, 11H).

#### Ejemplo 217

##### **4-[2-terc-Butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-2,3-dihidroisoindol-1-ona (Compuesto 217)**

20 Etapa 1

La 4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaboran-2-il)-2,3-dihidroisoindol-1-ona (381 mg, 1,47 mmoles, rendimiento: 31%) se obtuvo de la misma manera que en la etapa 1 del Ejemplo 164, usando 4-bromo-2,3-dihidroisoindol-1-ona obtenida mediante el método descrito en el documento W02004/108672 en lugar de 6-bromoindan-1-ona.

25 RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 8,02-7,93 (m, 2H), 7,49 (dd, J = 7,5, 7,2 Hz, 1H), 6,68 (brs, 1H), 4,61 (s, 2H), 1,35 (s, 12H). Masas (m/e): 260 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa 2

El compuesto del título 217 (212 mg, 0,60 mmoles, rendimiento: 62%) se obtuvo de la misma manera que en la Etapa 2 del Ejemplo 165, usando 4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaboran-2-il)-2,3-dihidroisoindol-1-ona obtenida en lo anterior en lugar de 6-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaboran-2-il)indan-1-ona.

30 RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 7,81 (dd, J = 7,9, 1,0 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 7,6, 1,0 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 7,9, 7,6 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,40 (brs, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,07-3,97 (m, 2H), 3,96 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 3,45-3,33 (m, 2H), 2,16-2,00 (m, 1H), 1,73-1,62 (m, 2H), 1,55-1,34 (m, 2H), 1,48 (s, 9H). Masas (m/e): 354 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 218

##### **4-[2-terc-Butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-2-cloropirimidina (Compuesto 218)**

35 El compuesto 218 del título (27 mg, 0,08 mmoles, rendimiento: 44%) se obtuvo de la misma manera que en la Etapa 3 del Ejemplo 168, usando 2,4-dicloropirimidina en lugar de N-etil-N-metil-4-trifluorometanosulfoniloquinolin-2-carboxamida.

40 RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 8,50 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 4,04-3,95 (m, 2H), 3,96 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 3,44-3,32 (m, 2H), 2,21-2,06 (m, 1H), 1,68-1,58 (m, 2H), 1,54-1,32 (m, 2H), 1,47 (s, 9H). Masas (m/e): 335 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 219

##### **Comprimido (Compuesto o)**

45 Se prepararon comprimidos que tienen la siguiente formulación, según el método convencional. Se mezcló el Compuesto o (40 g), lactosa (286,8 g), y almidón de patata (60 g), y se le añadió una disolución acuosa al 10% de hidroxipropilcelulosa (120 g). La mezcla resultante se amasó, se granuló, se secó, y después se sometió a una

reducción de tamaño según el método convencional para preparar gránulos para formar comprimidos. Los gránulos se mezclan con 1,2 g de estearato de magnesio, y la mezcla se comprime por medio de una máquina formadora de comprimidos (Modelo RT-15 fabricado por Kikusui K.K.) que tiene una maja de mortero de 8 mm de diámetro, para dar comprimidos (que contienen 20 mg del ingrediente activo por comprimido).

5

[Tabla 26]

Formulación:	
Compuesto o	20 mg
Lactosa	143,4 mg
Almidón de patata	30 mg
Hidroxipropilcelulosa	6 mg
Estearato de magnesio	0,6 mg
	200 mg

**Ejemplo 220****Preparación de inyección (Compuesto q)**

Se preparó una preparación de inyección que tiene la siguiente formulación, según el método convencional. Se añadió Compuesto q (1 g) a agua destilada para inyección, y se mezcló en ella. Después, se le añadieron además ácido clorhídrico y una disolución acuosa de hidróxido sódico, para ajustar el pH del líquido mezclado hasta 7, y la cantidad total se llevó a 1000 ml con agua destilada para inyección. El líquido mixto resultante se introdujo asépticamente en viales de vidrio en porciones de 2 ml por vial para obtener una preparación de inyección (que contiene 2 mg del ingrediente activo por vial).

15

[Tabla 27]

Formulación:	
Compuesto q	2 mg
Ácido clorhídrico	ad lib.
Disolución acuosa de hidróxido sódico	ad lib.
Agua destilada para inyección	ad lib.
	2,00 ml

**[Ejemplo A-1 de referencia]****2-terc-Butil-4-(3-nitrofenil)-1H-imidazol (Compuesto A-1)**

El compuesto A-1 del título (247 mg, 1,00 mmoles, rendimiento: 65%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1, usando 2-bromo-3'-nitroacetofenona en lugar de 3-(2-bromoacetil)benzonitrilo. RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 8,57 (s, 1H), 8,07-8,03 (m, 2H), 7,51 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 1,43 (s, 9H). Masas (m/e): (M+H)<sup>+</sup> 246.

20

**[Ejemplo A-2 de referencia]****1-Bencil-2-terc-butil-4-(3-nitrofenil)-1H-imidazol (Compuesto A-2)**

En una atmósfera de argón, el Compuesto A-1 (68 mg, 0,28 mmoles) se disolvió en DMF (0,7 ml), y se le añadió

hidruro de sodio (29 mg, 0,67 mmoles), y después la mezcla se agitó con enfriamiento con hielo durante 1 hora. Después, se añadieron a la mezcla bromuro de bencilo (40 µg, 0,34 mmoles) y yoduro de potasio (112 mg, 0,67 mmoles), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió a la mezcla una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 90/10) para dar el compuesto A-2 del título (90 mg, 0,27 mmoles, rendimiento: 95%).

RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 8,53 (t, J = 2,0, 1H), 8,11-8,08 (m, 1H), 8,03-7,99 (m, 1H), 7,48 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,37-7,36 (m, 3H), 7,13-7,11 (m, 3H), 5,35 (s, 2H), 1,49 (s, 9H). Masas (m/e): (M+H)<sup>+</sup> 336.

#### 10 [Ejemplo 1 de referencia]

##### Ácido 3-(2-terc-butil-1-ciclohexilmetil-1H-imidazol-4-il)benzoico (Compuesto a)

El Compuesto 1 (0,17 g, 0,53 mmoles), obtenido en el Ejemplo 1, se disolvió en etanol (60 ml), y se le añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio de 2 moles/l (60 ml, 120 mmoles), y después la mezcla se puso a reflujo toda la noche. Después de que la mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, el disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadió al residuo ácido clorhídrico de 2 moles/l, para ajustar el pH de la mezcla hasta 4. Después, la mezcla se extrajo con cloroformo, y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después, el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto a del título (178 mg, 0,52 mmoles, rendimiento: 98%). RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 8,46-8,35 (m, 1H), 7,89-7,79 (m, 2H), 7,23-7,16 (m, 1H), 7,06-6,98 (m, 1H), 3,80-3,69 (m, 2H), 2,47-2,19 (m, 6H), 1,37 (s, 9H), 1,19-1,11 (m, 3H), 0,95-0,86 (m, 2H). Masas (m/e): 339 (M-H)<sup>-</sup>.

#### 20 [Ejemplo 2 de referencia]

##### 4-(2-terc-Butil-1-ciclohexilmetil-1H-imidazol-4-il)benzoato de n-propilo (Compuesto b)

El Compuesto 8 (2,51 g, 6,69 mmoles), obtenido en el Ejemplo 8, acetato de paladio (230 mg, 1,01 mmoles), 1,3-bis (difenilfosfino)propano (413 mg, 1,00 mmoles), y carbonato de potasio (1,14 g, 8,29 mmoles) se disolvieron en DMF (6,0 ml), y se les añadió n-propanol (20 ml), y después la mezcla se puso a reflujo durante 3 horas en una atmósfera de monóxido de carbono. La mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, y después se filtró a través de Celite. Al filtrado se añadió una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 30/1 hasta 10/1), para dar el compuesto b del título (1,43 g, 3,74 mmoles, rendimiento: 56%).

RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 8,04-7,98 (m, 2H), 7,85-7,79 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 4,27 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 3,87 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 1,88-1,67 (m, 8H), 1,48 (s, 9H), 1,34-0,92 (m, 8H). Masas (m/e): 383 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 30 [Ejemplo 3 de referencia]

##### 35 Ácido 4-(2-terc-butil-1-ciclohexilmetil-1H-imidazol-4-il)benzoico (Compuesto c)

El Compuesto b (1,20 g, 3,13 mmoles), obtenido en el ejemplo 2 de referencia, e hidróxido de litio monohidratado (0,149 g, 3,56 mmoles) se disolvieron en una disolución acuosa de metanol al 50% (6,0 ml), y la mezcla se agitó a reflujo durante 1 hora. Después de que la mezcla se enfrió hasta 0°C, se le añadió lentamente ácido clorhídrico 3 moles/l (1,2 ml). El sólido blanco precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto c del título (0,984 g, 2,89 mmoles, rendimiento: 93%). RMN <sup>1</sup>H (dppm, DMSO-d<sub>6</sub>): 7,92-7,86 (m, 2H), 7,85-7,80 (m, 2H), 7,73 (s, 1H), 3,89 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 1,96-1,59 (m, 6H), 1,40 (s, 9H), 1,29-0,95 (m, 5H). Masas (m/e): 339 (M-H)<sup>-</sup>.

#### 40 [Ejemplo 4 de referencia]

##### 2-(2-terc-Butil-1-ciclohexilmetil-1H-imidazol-4-il)benzoato de n-propilo (Compuesto d)

El compuesto d del título (1,00 g, 2,61 mmoles, rendimiento: 91%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 2 de referencia, usando el Compuesto 18 obtenido en el Ejemplo 18.

RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 7,68 (dd, J = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 7,45-7,36 (m, 1H), 7,27-7,21 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,17 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,84 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 1,87-1,53 (m, 8H), 1,44 (s, 9H), 1,33-0,94 (m, 5H), 0,88 (t, J = 7,4 Hz, 3H). Masas (m/e): 383 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 50 [Ejemplo 5 de referencia 5]

##### Ácido 2-(2-terc-butil-1-ciclohexilmetil-1H-imidazol-4-il)benzoico (Compuesto e)

El compuesto e del título (562 mg, 1,65 mmoles, rendimiento: 72%) se obtuvo de la misma manera que en el

Ejemplo 3 de referencia, usando el Compuesto d obtenido en el Ejemplo 4 de referencia.

RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 8,44 (dd, J = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 7,49-7,40 (m, 1H), 7,40-7,30 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 3,93 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 1,88-1,70 (m, 6H), 1,51 (s, 9H), 1,36-0,90 (m, 5H). Masas (m/e): 339 (M-H)<sup>-</sup>.

5 **[Ejemplo 6 de referencia]**

**3-(2-terc-Butil-1-ciclohexilmetil-1H-imidazol-4-il)benzoato de etilo (Compuesto f)**

10 En una atmósfera de argón, el Compuesto a (300 mg, 0,94 mmoles), obtenido en el ejemplo 1 de referencia, se disolvió en etanol (4 ml), y se le añadió cloruro de tionilo (0,17 ml, 0,24 mmoles) a -20°C. Después, la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 3 horas, y después se puso a reflujo posteriormente durante 1 hora. La mezcla se dejó enfriar, y se concentró a presión reducida. Se añadió al residuo una disolución acuosa de hidróxido de sodio 2 moles/l para ajustar el pH de la mezcla hasta 10, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 99/1 hasta 75/25) para dar el compuesto f del título (215 mg, 0,58 mmoles, rendimiento: 62%).

15 RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 8,33 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 8,04 (dt, J = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,85 (dt, J = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 4,39 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,86 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 1,86-1,71 (m, 6H), 1,48 (s, 9H), 1,41 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,29-1,20 (m, 3H), 1,08-1,00 (m, 2H). Masas (m/e): 369 (M+H)<sup>+</sup>.

**[Ejemplo 7 de referencia]**

**1-Ciclohexilmetil-2-(4-etoxibencil)-4-(3-metoxifenil)-1H-imidazol (Compuesto g)**

20 El compuesto g del título (474 mg, 1,17 mmoles, rendimiento: 47%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1, usando cloruro de 4-etoxifenilacetilo en lugar de cloruro de pivaloilo.

RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 7,38-7,33 (m, 2H), 7,26 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,11-7,08 (m, 3H), 6,79 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 6,79-6,76 (m, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,98 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,50 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 1,73-1,54 (m, 6H), 1,38 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,18-0,75 (m, 5H). Masas (m/e): 405 (M+H)<sup>+</sup>.

25 **[Ejemplo 8 de referencia 8]**

**Monohidrocloruro de 1-ciclohexilmetil-2-(4-metoxibencil)-4-(3-metoxifenil)-1H-imidazol (Compuesto h)**

30 Una base libre del compuesto del título (357 mg, 0,92 mmoles, rendimiento: 36%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1 usando cloruro de 4-metoxifenilacetilo en lugar de cloruro de pivaloilo. Se añadió cloruro de hidrógeno 4 moles/l-acetato de etilo a la base libre obtenida, y el sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto h del título (314 mg, 0,74 mmoles, rendimiento: 80%).

RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 7,82-7,81 (m, 1H), 7,40-7,28 (m, 4H), 6,96-6,75 (m, 4H), 4,63 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,70 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 1,78-1,53 (m, 5H), 1,20-1,10 (m, 4H), 0,93-0,81 (m, 2H). Masas (m/e): 391 (M+H)<sup>+</sup>. (como la base libre)

**[Ejemplo 9 de referencia]**

35 **2-Ciclobutil-1-ciclohexilmetil-4-(3-metoxifenil)-1H-imidazol (Compuesto i)**

El compuesto i del título (68 mg, 0,21 mmoles, rendimiento: 8%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1, usando cloruro de ciclobutanocarbonilo en lugar de cloruro de pivaloilo. RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 7,38-7,32 (m, 2H), 7,27-7,21 (m, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,77-6,74 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,59 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 2,63-2,55 (m, 2H), 2,38-2,26 (m, 2H), 2,12-1,92 (m, 2H), 1,83-1,72 (m, 6H), 1,59-0,82 (m, 6H). Masas (m/e): 325 (M+H)<sup>+</sup>.

40 **[Ejemplo 10 de referencia]**

**2-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-1-ciclohexilmetil-4-(3-metoxifenil)-1H-imidazol (Compuesto j)**

45 El compuesto j del título (32 mg, 0,08 mmoles, rendimiento: 3%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1, usando cloruro de benzo[1,3]dioxol-5-ilacetilo en lugar de cloruro de pivaloilo. RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 7,3,6-7,26 (m, 3H), 7,08 (s, 1H), 6,79-6,63 (m, 4H), 5,91 (s, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,53 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 2,11-2,05 (m, 1H), 1,72-1,56 (m, 6H), 1,20-1,12 (m, 2H), 0,94-0,78 (m, 2H). Masas (m/e): 405 (M+H)<sup>+</sup>.

**[Ejemplo 11 de referencia]**

**4-[2-terc-Butil-4-(3-nitrofenil)imidazol-1-ilmetil]piridina (Compuesto k)**

El compuesto k del título (149 mg, 0,44 mmoles, rendimiento: 36%) se obtuvo de la misma manera que en el

Ejemplo 45, usando 4-picolilamina en lugar de ciclohexanometilamina, y 2-bromo-3'-nitroacetofenona en lugar de 3-(2-bromoacetil)benzonitrilo.

RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 8,64 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 8,57-8,56, (m, 1H), 8,18-8,15 (m, 1H), 8,08-8,05 (m, 1H), 7,52 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,09 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 5,44 (s, 2H), 1,46 (s, 9H). Masas (m/e): 337 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 5 [Ejemplo 12 de referencia]

##### **2-terc-Butil-1-(furan-2-ilmetil)-4-(3-nitrofenil)-1H-imidazol (Compuesto l)**

El compuesto l del título (8,8 mg, 0,027 mmoles, rendimiento: 2%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 45, usando furfurilamina en lugar de ciclohexanometilamina, y 2-bromo-3'-nitroacetofenona en lugar de 3-(2-bromoacetil)benzonitrilo.

10 RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 8,53-8,52 (m, 1H), 8,11-8,09 (m, 1H), 8,02 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,31-7,29 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,40-6,32 (m, 2H), 5,27 (s, 2H), 1,53 (s, 9H). Masas (m/e): 326 (M+H)<sup>+</sup>.

#### [Ejemplo 13 de referencia]

##### **Ácido 3-(2-terc-butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il)benzoico (Compuesto m)**

15 El Compuesto 45 (6,13 g, 19,0 mmoles), obtenido en el Ejemplo 45, se disolvió en etanol (60 ml), y se le añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio 2 moles/l (60 ml, 120 mmoles), y la mezcla se puso a reflujo toda la noche. Después de que la mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, el disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadió al residuo ácido clorhídrico 2 moles/l para ajustar el pH de la mezcla hasta 4. Después, la mezcla se extrajo con cloroformo, y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después, el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto m del título (4,50 g, 13,2 mmoles, rendimiento: 69%).

20 RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 8,53-8,52 (m, 1H), 7,99-7,90 (m, 2H), 7,42 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 4,02 (dd, J = 10,3, 3,0 Hz, 2H), 3,96 (d, J = 6,8 Hz, 2H); 3,40 (t, J = 10,3 Hz, 2H), 2,32-2,05 (m, 1H), 1,72-1,60 (m, 2H), 1,52 (s, 9H), 1,48-1,40 (m, 2H). Masas (m/e): 343 (M+H)<sup>+</sup>.

#### [Ejemplo 14 de referencia]

##### **3-(2-terc-Butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il)nicotinato de propilo (Compuesto n)**

25 El Compuesto 84 (188 mg, 0,50 mmoles), obtenido en el Ejemplo 84, se disolvió en DMF (1,0 ml), y se le añadieron 1,3-(difencilfosino)propano (21 mg, 0,05 mmoles), carbonato de potasio (166 mg, 1,2 mmoles), acetato de paladio(II) (11 mg, 0,05 mmoles), y alcohol propílico (2 ml), y después la mezcla se agitó a 90°C durante 2,5 horas en una atmósfera de monóxido de carbono. La mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró. Se añadió al residuo una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio, y la

30 mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 90/10 hasta 1/99) para dar el compuesto n del título (116 mg, 0,30 mmoles, rendimiento: 60%).

35 RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 9,14 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,03 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,58 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 4,33 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 4,02 (dd, J = 11,3, 3,1 Hz, 2H), 3,97 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 3,39 (dt, J = 11,3, 2,0 Hz, 2H), 2,12-2,05 (m, 1H), 1,82 (qt, J = 7,4, 6,7 Hz, 2H), 1,80-1,72 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,47-1,38 (m, 2H), 1,05 (t, J = 7,4 Hz, 3H). Masas (m/e): 386 (M+H)<sup>+</sup>.

#### [Ejemplo 15 de referencia]

##### **2-(4-Etoxibencil)-4-(3-metoxifenil)-1-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-1H-imidazol (Compuesto o)**

40 El compuesto o del título (160 mg, 0,39 mmoles, rendimiento: 31%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1, usando hidrocloreto de 4-aminometiltetrahidropirano, 2-bromo-3'-metoxiacetofenona y ácido 4-etoxifenilacético. RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 7,37-7,32 (m, 2H), 7,27 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,12-7,09 (m, 3H), 6,84-6,77 (m, 3H), 4,12 (s, 2H), 3,99 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 3,92-3,87 (m, 5H), 3,58 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 3,24-3,16 (m, 2H), 1,67-1,60 (m, 1H), 1,45-1,37 (m, 5H), 1,26-1,13 (m, 2H). Masas (m/e): 407 (M+H)<sup>+</sup>.

#### [Ejemplo 16 de referencia]

##### **3-[2-(4-Etoxibencil)-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]benzonitrilo (Compuesto p)**

El compuesto p del título [40 mg, 0,10 mmoles, rendimiento: 4% (2 etapas)] se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 45, usando 2-(4-etoxifenil)-acetoamidina en lugar de hidrocloreto de terc-butilcarbamidina.

50 RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 8,08-8,05 (m, 1H), 8,01-7,97 (m, 1H), 7,50-7,41 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,10 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,82 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,11 (s, 2H), 4,00 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,98-3,88 (m, 2H), 3,61 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 3,21 (t, J = 11,6 Hz, 2H), 1,71-1,55 (m, 1H), 1,46-1,37 (m, 5H), 1,28-1,18 (m, 2H). Masas (m/e): 402 (M+H)<sup>+</sup>.

**[Ejemplo 17 de referencia]****3-[2-(4-Etoxibencil)-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-N,N-dietilbenzamida (Compuesto q)**

## Etapa 1

5 La 3-acetil-N,N-dietilbenzamida (530 mg, 2,42 mmoles, rendimiento: 81%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 2, usando el ácido 3-acetilbenzoico.

## Etapa 2

El compuesto q del título [5 mg, 0,01 mmoles, rendimiento: 1% (3 etapas)] se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 63, usando 3-acetil-N,N-dietilbenzamida obtenida en lo anterior y 2-(4-etoxifenil)acetamidina.

10 RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 7,83 (dt, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,76 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,20 (dt, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,10 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,82 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 4,11 (s, 2H), 4,00 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,90 (dd, J = 11,5, 3,5 Hz, 2H), 3,61-3,52 (m, 2H), 3,59 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 3,34-3,24 (m, 2H), 3,20 (td, J = 11,5, 1,8 Hz, 2H), 1,72-1,60 (m, 3H), 1,46-1,41 (m, 2H), 1,42-1,38 (m, 3H), 1,28-1,13 (m, 6H). Masas (m/e): 476 (M+H)<sup>+</sup>.

**[Ejemplo 18 de referencia]****1-{3-[2-(4-Etoxibencil)-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]fenil}etanona (Compuesto r)**

15 El compuesto r del título (12 mg, 0,03 mmoles, rendimiento: 31%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 46, usando el Compuesto p obtenido en el Ejemplo 16 de referencia y una disolución en THF de bromuro de metilmagnesio. RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 8,32-8,30 (m, 1H), 8,04-8,00 (m, 1H), 7,83-7,79 (m, 1H), 7,47 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,10 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 6,82 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 4,13 (s, 2H), 4,00 (q, J = 6,2 Hz, 2H), 3,94-3,88 (m, 2H), 3,60 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 3,22 (t, J = 10,5 Hz, 2H), 2,66 (s, 3H), 1,73-1,60 (m, 1H), 1,47-1,32 (m, 4H), 1,30-1,13 (m, 3H). Masas (m/e): 419 (M+H)<sup>+</sup>.

20

**[Ejemplo 19 de referencia]****3-(2-terc-Butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il)acrilato de terc-butilo (Compuesto s)**

## Etapa 1

25 Una mezcla de 4-yodo-2-terc-butilimidazol (200 mg, 0,80 mmoles), obtenido en la Etapa 3 del Ejemplo 81, acrilato de terc-butilo (240 µl, 1,63 mmoles), acetato de paladio (18 mg, 0,080 mmoles), trifenilfosfina (42 mg, 0,016 mmoles), carbonato de potasio (133 mg, 0,962 mmoles), y DMF (10 ml) se agitó a 100°C durante 3 horas. La mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y se filtró a través de Celite. Se añadió al filtrado una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 80/20) para dar éster terc-butilico del ácido 3-(2-terc-butil-1H-imidazol-4-il)acrílico (51 mg, 0,22 mmoles, rendimiento: 26%).

30

RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 9,05-5,80 (m, 3H), 1,54-1,48 (m, 9H), 1,39 (m, 9H). Masas (m/e): 251 (M+H)<sup>+</sup>.

## Etapa 2

35 El compuesto s del título (35 mg, 0,10 mmoles, rendimiento: 49%) se obtuvo de la misma manera que en la etapa 3 del Ejemplo 45, usando éster terc-butilico del ácido 3-(2-terc-butil-1H-imidazol-4-il)acrílico obtenido en lo anterior.

RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 7,42 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,44 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,04-3,96 (m, 2H), 3,89 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 3,42-3,30 (m, 2H), 2,06-1,97 (m, 1H), 1,66-1,55 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,47 (s, 9H), 1,47-1,31 (m, 2H). Masas (m/e): 349 (M+H)<sup>+</sup>.

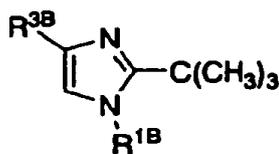
**[Ejemplo 20 de referencia]****40 Ácido 3-(2-terc-butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il)acrílico (Compuesto t)**

El compuesto t del título (199 mg, 0,68 mmoles, rendimiento: 71%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 1, usando el Compuesto s obtenido en el Ejemplo 19 de referencia.

RMN <sup>1</sup>H (dppm, DMSO-d<sub>6</sub>): 7,81 (s, 1H), 7,40 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 4,02 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 3,90-3,81 (m, 2H), 3,31-3,20 (m, 2H), 2,18-1,98 (m, 1H), 1,56-1,20 (m, 4H), 1,43 (s, 9H). Masas (m/e): 293 (M+H)<sup>+</sup>.

45 Los compuestos u, v, w, y x mostrados en la siguiente tabla se obtuvieron mediante los métodos mostrados en los Ejemplos 22 a 24 de referencia.

Tabla 28



Ref. n°	Compuesto n°	R <sup>3B</sup>	R <sup>1B</sup>
21	u	I	
22	v		H
23	w	I	
24	x		

**[Ejemplo 21 de referencia 21]**

**5 2-terc-Butil-4-yodo-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol (Compuesto u)**

Se disolvió 4-yodo-2-terc-butilimidazol (5,00 g, 0,02 moles), obtenido en la Etapa 3 del Ejemplo 81, en DMF (86 ml), y se le añadieron carbonato de cesio (32,59 g, 0,10 mol) y metanosulfonato de (tetrahidropiran-4-il)metilo (5,05 g, 0,03 mol), obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 45, y después la mezcla se agitó a 90°C durante 8 horas. Después de que la mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, se le añadió agua, y la mezcla se agitó durante 20 minutos con enfriamiento con hielo. El cristal precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto u del título (4,30 g, 0,01 moles, rendimiento: 50%). RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 6,91 (s, 1H), 4,06-3,95 (m, 2H), 3,88 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 3,36 (t, J = 10,8 Hz, 2H), 2,09-1,90 (m, 1H), 1,68-1,54 (m, 2H), 1,47-1,38 (m, 11H). Masas (m/e): 349 (M+H)<sup>+</sup>.

**[Ejemplo 22 de referencia]**

**6-(2-terc-Butil-1H-imidazol-4-il)-N-etil-N-propilpirazin-2-carboxamida (Compuesto v)**

**15 Etapa 1**

Se disolvió ácido pirazincarboxílico (1,00 g, 8,06 mmoles) en DMF (5 ml), y se le añadieron metilpropilamina (99 µl, 9,69 mmoles), WSC·HCl (1,85 g, 9,69 mmoles), y HOBt·H<sub>2</sub>O (1,48 g, 9,69 mmoles), y después la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla se añadió una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 50/50) para dar N-metil-N-propilpirazincarboxamida (1,41 g, 7,86 mmoles, rendimiento: 98%).

RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 8,94-8,88 (m, 1H), 8,63-8,60 (m, 1H), 8,56-8,52 (m, 1H), 3,58-3,30 (m, 2H), 3,16-3,05 (m, 3H), 1,80-1,60 (m, 2H), 1,04-0,76 (m, 3H).

**25 Etapa 2**

Se disolvió 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (30,2 ml, 179 mmoles) en THF (40 ml), y se le añadió una disolución en THF de n-butil-litio (2,6 moles/l; 66,0 ml, 172 mmoles) a -78°C, y después la mezcla se agitó a 0°C durante 20 minutos. Después de que la mezcla se enfrió hasta -78°C nuevamente, se le añadieron N-metil-N-propilpirazincarboxamida (7,63 g, 42,6 mmoles), obtenida en lo anterior, y una disolución en THF (35 ml) de cloruro de tributilestaño (23,1 ml, 85,2 mmoles), y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. A la mezcla se añadió lentamente un líquido mixto (60 ml) de ácido clorhídrico concentrado, etanol, y THF (1/4/5), y se le añadió ácido clorhídrico 3 moles/l (100 ml) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y después se extrajo con hexano. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice

(hexano/acetato de etilo = 70/30) para dar 6-tributylestannil-N-metil-N-propilpirazin-2-carboxamida (6,26 g, 13,4 mmoles, rendimiento: 31%).

RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 8,73-8,68 (m, 1H), 8,56-8,54 (m, 1H), 3,58-3,34 (m, 2H), 3,15-3,07 (m, 3H), 1,97-0,73 (m, 32H).

#### 5 Etapa 3

Se disolvió 2-terc-butil-4-yodo-1H-imidazol (3,01 g, 12,0 mmoles), obtenido en la Etapa 3 del Ejemplo 81, en DMF (30 ml), y se le añadieron 6-tributylestannil-N-metil-N-propilpirazin-2-carboxamida (6,20 g, 13,2 mmoles), obtenida en lo anterior, acetato de paladio(II) (270 mg, 1,21 mmoles), tri(2-metilfenil)fosfina (732 mg, 2,41 mmoles), y yoduro de cobre(I) (230 mg, 1,20 mmoles), y después la mezcla se agitó a 100°C durante 1 hora. Después de que la mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, se le añadió una disolución acuosa de fluoruro de potasio, y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 1 hora. Después, la mezcla se filtró a través de Celite, y se añadió al filtrado una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo/metanol = 95/5) para dar el compuesto v del título (2,19 g, 7,27 mmoles, rendimiento: 61%).

RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 9,72-7,59 (m, 4H), 3,62-2,97 (m, 5H), 1,79-1,63 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,10-0,76 (m, 3H). Masas (m/e): 302 (M+H)<sup>+</sup>.

#### [Ejemplo 23 de referencia]

#### 2-terc-Butil-1-(4-fluorotetrahidropiran-4-ilmetil)-4-yodo-1H-imidazol (Compuesto w)

#### 20 Etapa 1

Se disolvió (4-fluorotetrahidropiran-4-il)metanol (1,40 g, 10,4 mmoles), obtenido mediante el método descrito en el documento WO 2006/034093, en piridina (14 ml), y se le añadió lentamente anhídrido trifluorometanosulfónico (3,80 ml, 22,6 mmoles) a 0°C, y después la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 70/30) para dar trifluorometanosulfonato de (4-fluorotetrahidropiran-4-il)metilo (1,80 g, 6,67 mmoles, rendimiento: 65%).

RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 4,45 (d, J = 19,1 Hz, 2H), 3,93-3,85 (m, 2H), 3,80-3,69 (m, 2H), 1,92-1,66 (m, 4H).

#### Etapa 2

30 Se disolvió 2-terc-butil-4-yodo-1H-imidazol (1,50 g, 6,00 mmoles), obtenido en la Etapa 3 del Ejemplo 81, en DMF (15 ml), y se le añadieron trifluorometanosulfonato de (4-fluorotetrahidropiran-4-il)metilo (1,75 g, 6,57 mmoles), obtenido en lo anterior, y carbonato de cesio (9,78 g, 30,0 mmoles), y después la mezcla se agitó a 90°C durante 3 horas. Después de que la mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, se le añadió agua, y la mezcla se agitó durante 1 hora con enfriamiento con hielo. El cristal precipitado se recogió por filtración y se secó a presión reducida para dar el compuesto w del título (2,07 g, 5,65 mmoles, rendimiento: 94%).

35 RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 7,17 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,21 (d, J = 23,5 Hz, 2H), 3,92-3,82 (m, 2H), 3,77-3,67 (m, 2H), 1,89-1,56 (m, 4H), 1,41 (s, 9H).

#### [Ejemplo 24 de referencia]

#### 2-terc-Butil-1-(4-fluorotetrahidropiran-4-il)metil-4-tributylestannil-1H-imidazol (Compuesto x)

40 En una atmósfera de argón, el Compuesto w (500 mg, 1,64 mmoles), obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 23 de referencia, se disolvió en THF (10 ml), y se le añadió gota a gota una disolución de n-butil-litio en n-hexano (1,6 moles/l, 1,10 ml, 1,76 mmoles) a -78°C, y después la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. A la mezcla se añadió cloruro de tributilestano (420 µl, 1,55 mmoles), y la mezcla se agitó a -15°C durante 2 horas. A la mezcla se añadió ácido clorhídrico 1 mol/l, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después, el disolvente se evaporó a presión reducida para dar un producto apenas purificado del compuesto x del título (445 mg, 0,84 mmoles, rendimiento: 63%).

45 RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 7,01 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,23 (d, J = 24,4 Hz, 2H), 3,90-3,81 (m, 2H), 3,77-3,65 (m, 2H), 1,82-1,22 (m, 22H), 1,41 (s, 9H), 0,96-0,82 (m, 9H).

#### 50 [Ejemplo 25 de referencia]

#### Ácido 2-[2-terc-butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]pirazin-2-carboxílico (Compuesto y)

## Etapa 1

- El Compuesto 136 (427 mg, 1,28 mmoles), obtenido en el Ejemplo 136, se disolvió en DMF-n-propanol (1/3) (12 ml), y se le añadieron acetato de paladio (28,6 mg, 0,128), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (79,4 mg, 0,128 mmoles), y acetato de potasio (151 mg, 1,54 mmoles), y la mezcla se agitó a 80°C durante 3,5 horas en una atmósfera de monóxido de carbono. A la mezcla se añadió una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar éster n-propílico del ácido 2-[2-terc-butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]pirazin-2-carboxílico (419 mg, 1,08 mmoles, rendimiento: 85%).
- 10 RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 9,39 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 4,39 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 4,04-3,96 (m, 4H), 3,44-3,35 (m, 2H), 2,17-2,05 (m, 1H), 1,90-1,82 (m, 2H), 1,68-1,63 (m, 2H), 1,49-1,41 (m, 11H), 1,06 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

## Etapa 2

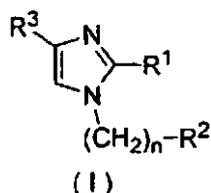
- El éster n-propílico del ácido 2-[2-terc-butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]pirazin-2-carboxílico (419 mg, 1,08 mmoles), obtenido en lo anterior, se disolvió en etanol-agua (1/1) (10 ml), y se le añadió hidróxido de litio (91,0 mg, 2,17 mmoles), y después la mezcla se agitó a 50°C durante 1 hora. Se añadió agua a la mezcla, y la mezcla se lavó con éter dietílico. Después de que el pH de la capa acuosa se ajustó hasta 3 con ácido clorhídrico, la capa acuosa se extrajo con cloroformo-2-propanol (4/1). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto y del título (354 mg, 1,03 mmoles, rendimiento: 95%).
- 20 RMN <sup>1</sup>H (dppm, CDCl<sub>3</sub>): 9,39 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 4,07-4,00 (m, 4H), 3,42 (dt, J = 11,9, 2,1 Hz, 2H), 2,19-2,10 (m, 1H), 1,69-1,65 (m, 2H), 1,54-1,39 (m, 11H). Masas (m/e): 345 (M+H)<sup>+</sup>.

**Aplicabilidad industrial**

- Según la presente invención, se puede proporcionar un nuevo derivado de imidazol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene un efecto para modular un receptor CB2, y es útil como agente terapéutico y/o preventivo para un dolor o similar.

## REIVINDICACIONES

1. Derivado de imidazol representado por la fórmula general (I):



5 en la que R<sup>1</sup> representa alquilo inferior opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alqueno inferior opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico alifático opcionalmente sustituido, o un grupo heteroaromático opcionalmente sustituido;

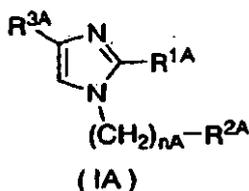
R<sup>2</sup> representa cicloalquilo opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico alifático opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o un grupo heteroaromático opcionalmente sustituido;

10 R<sup>3</sup> representa arilo opcionalmente sustituido, un grupo hidrocarbonado aromático formado por condensación del arilo opcionalmente sustituido, un grupo heteroaromático opcionalmente sustituido, o vinilo opcionalmente sustituido; y

n representa un número entero de 0 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como un modulador del receptor de cannabinoide tipo 2 (CB2), en el que el alquilo inferior se refiere a un alquilo que tiene 1 a 10 átomos de carbono y el alqueno inferior se refiere a un alqueno que tiene 2-10 átomos de carbono.

15 2. Derivado de imidazol o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso según la reivindicación 1, en el que el modulador de CB2 es un agonista del receptor CB2.

3. Derivado de imidazol representado por la fórmula general (IA):



20 en la que R<sup>1A</sup> representa alquilo inferior que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, y alcoxi inferior, o alqueno inferior que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, y alcoxi inferior;

R<sup>2A</sup> representa cicloalquilo que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en ciano, halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, alquilo inferior, oxo, alcoxycarbonilo inferior, y aralquilo, o un grupo heterocíclico alifático que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en ciano, halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, alquilo inferior, oxo, alcoxycarbonilo inferior, y aralquilo;

25 R<sup>3A</sup> representa arilo que puede tener 1 a 5 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo sustituyente A, un grupo heteroaromático que puede tener 1 a 4 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo sustituyente A, un grupo hidrocarbonado formado por condensación del arilo que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo sustituyente A y oxo, un grupo heterocíclico alifático que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo sustituyente A y oxo, o vinilo que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo sustituyente A;

30

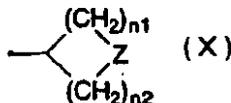
nA representa un número entero de 1 a 3;

35 el grupo sustituyente A se refiere al grupo que consiste en (i) halógeno, (ii) nitro, (iii) ciano, (iv) -OR<sup>4</sup> (en el que R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno, alquilo inferior que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente B, cicloalquilo que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente D, aralquilo que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente C, arilo que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente C, un grupo heteroaromático que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente C, un grupo heterocíclico alifático que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente D, alcanoilo inferior que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente B, o arilo que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente C), (v) -COR<sup>6</sup> [en el que R<sup>6</sup> representa un átomo de hidrógeno, alquilo inferior que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente B, cicloalquilo que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente D, aralquilo que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente C, arilo que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente C, un grupo heteroaromático que puede estar sustituido con

40

- el siguiente sustituyente C, o un grupo heterocíclico alifático que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente D], (vi)  $-NR^7R^8$  [en el que  $R^7$  y  $R^8$  pueden ser iguales o diferentes, y representan cada uno un átomo de hidrógeno, hidroxilo, alcoxi inferior que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente B, amino, alquilamino inferior que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente B, alquilo inferior que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente B, alquenilo inferior que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente B, cicloalquilo que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente D, aralquilo que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente C, arilo que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente C, un grupo heteroaromático que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente C, un grupo heterocíclico alifático que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente D, alcocarbonilo inferior que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente B, alcanilo inferior que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente B, cicloalquilcarbonilo que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente D, aralquilcarbonilo que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente C, aroilo que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente C, alquilsulfonilo inferior que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente B, cicloalquilsulfonilo que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente D, aralquilsulfonilo que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente C, arilsulfonilo que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente C, alquilsulfamoilo inferior que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente B, di-alquilsulfamoilo inferior que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente B, carbamoilo, alquilcarbamoilo inferior que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente B, o di-alquilcarbamoilo inferior que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente B, o  $R^7$  y  $R^8$  se combinan junto con el átomo de nitrógeno adyacente a ellos y representan un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente C], (vii)  $-C(=W)NR^9R^{10}$  [en el que W representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre,  $R^9$  y  $R^{10}$  pueden ser iguales o diferentes, y representan cada uno un átomo de hidrógeno, hidroxilo, alcoxi inferior que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente B, amino, alquilamino inferior que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente B, alquilo inferior que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente B, alquenilo inferior que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente B, alcanilo inferior que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente B, cicloalquilo que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente D, aralquilo que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente C, arilo que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente C, un grupo heteroaromático que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente C, o un grupo heterocíclico alifático que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente D, o  $R^9$  y  $R^{10}$  se combinan junto con el átomo de nitrógeno adyacente a ellos y representan un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente C], (viii) alquilo inferior que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente B, (ix) un grupo heterocíclico alifático que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente D, (x) aralquilo que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente C, (xi) arilo que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente C, (xii) un grupo heteroaromático que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente C, (xiii) cicloalquilo que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente D, (xiv) alquilsulfanilo inferior que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente B, (xv) alquilsulfonilo inferior que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente B, (xvi) alquilsulfonilo inferior que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente B, (xvii) alquilsulfamoilo inferior que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente B, (xviii) di-alquilsulfamoilo inferior que puede estar sustituido con el siguiente sustituyente B, (xix)  $-C(=C(CN)_2)R^{13}$  (en el que  $R^{13}$  representa alquilo inferior), y (xx)  $-C(=NOR^{14})R^{15}$  (en el que  $R^{14}$  representa un átomo de hidrógeno o alquilo inferior, y  $R^{15}$  representa alquilo inferior);
- el sustituyente B se refiere a 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en ciano; alquilsulfonilo inferior; alquilsulfonilo inferior; alquilsulfanilo inferior; halógeno; hidroxilo; alcoxi inferior; aralquilo;  $-NR^{11}R^{12}$  (en el que  $R^{11}$  y  $R^{12}$  pueden ser iguales o diferentes, y representan cada uno un átomo de hidrógeno, alquilo inferior, aralquilo, arilo, alcanilo inferior, alcocarbonilo inferior, aroilo, alquilsulfonilo inferior, o arilsulfonilo); un grupo heteroaromático que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, y alquilo inferior; un grupo heterocíclico alifático que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, oxo, hidroxilo, alcoxi inferior, y alquilo inferior; y cicloalquilo que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, oxo, hidroxilo, alcoxi inferior, y alquilo inferior;
- el sustituyente C se refiere a 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en ciano; alquilsulfonilo inferior; alquilsulfonilo inferior; alquilsulfanilo inferior; halógeno; hidroxilo; alcoxi inferior; aralquilo;  $-NR^{11}R^{12}$  (en el que  $R^{11}$  y  $R^{12}$  tienen las mismas definiciones como las descritas anteriormente, respectivamente); un grupo heteroaromático que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, y alquilo inferior; un grupo heterocíclico alifático que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, oxo, hidroxilo, alcoxi inferior, y alquilo inferior; arilo que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, y alquilo inferior; alquilo inferior que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, y alcoxi inferior; y cicloalquilo que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, oxo, hidroxilo, alcoxi inferior, y alquilo inferior; y
- el sustituyente D se refiere a 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo; ciano; alquilsulfonilo inferior; alquilsulfonilo inferior; alquilsulfanilo inferior; halógeno; hidroxilo; alcoxi inferior; aralquilo;  $-NR^{11}R^{12}$  (en el que  $R^{11}$  y  $R^{12}$  tienen las mismas definiciones como las descritas anteriormente, respectivamente); un grupo heteroaromático que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, y alquilo inferior; un grupo heterocíclico alifático que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, oxo, hidroxilo, alcoxi inferior, y alquilo inferior; arilo que puede estar sustituido con 1 a

- 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, y alquilo inferior; alquilo inferior que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, y alcoxi inferior; y cicloalquilo que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, oxo, hidroxilo, alcoxi inferior, y alquilo inferior, o una sal farmacéuticamente del mismo, en el que alquilo inferior y el resto de alquilo inferior de su derivado se refieren a alquilo que tiene 1 a 10 átomos de carbono, y alqueno inferior se refiere a alqueno que tiene 2 a 10 átomos de carbono.
4. Derivado de imidazol o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 3, en el que R<sup>1A</sup> es alquilo inferior que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, y alcoxi inferior.
5. Derivado de imidazol o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 3, en el que R<sup>1A</sup> es alquilo inferior.
6. Derivado de imidazol o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 3, en el que R<sup>1A</sup> es terc-butilo.
7. Derivado de imidazol o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 6, en el que R<sup>2A</sup> es:
- cicloalquilo que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en ciano, halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, alquilo inferior, oxo, alcóxicarbonilo inferior, y aralquilo, o un grupo heterocíclico alifático que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en ciano, halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, alquilo inferior, oxo, alcóxicarbonilo inferior, y aralquilo.
8. Derivado de imidazol o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 7, en el que el grupo heterocíclico alifático es un grupo heterocíclico alifático que contiene oxígeno.
9. Derivado de imidazol o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 7, en el que el grupo heterocíclico alifático es un grupo heterocíclico alifático representado por la siguiente fórmula (X):



- (en la que Z representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, y n1 y n2 representan independientemente un número entero de 0 a 3).
10. Derivado de imidazol o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 6, en el que R<sup>2A</sup> es ciclohexilo que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en ciano, halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, alquilo inferior, oxo, alcóxicarbonilo inferior, y aralquilo, o 4-tetrahidropiraniilo que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en ciano, halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, alquilo inferior, oxo, alcóxicarbonilo inferior, y aralquilo.
11. Derivado de imidazol o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 10, en el que R<sup>3A</sup> es:
- arilo que tiene 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente A, o un grupo heteroaromático que puede tener 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente A, o vinilo que tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente A.
12. Derivado de imidazol o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 11, en el que el grupo sustituyente A es:
- un grupo que consiste en ciano, -COR<sup>6</sup>, en el que R<sup>6</sup> tienen la misma definición como la descrita anteriormente, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, en el que R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> tienen las mismas definiciones como las descritas anteriormente, respectivamente, y -C(=O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, en el que R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> tienen las mismas definiciones como las descritas anteriormente, respectivamente.
13. Derivado de imidazol o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 11, en el que el grupo sustituyente A es un grupo que consiste en -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, en el que R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> tienen las mismas definiciones como las descritas anteriormente, respectivamente, y -C(=O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, en el que R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> tienen las mismas definiciones como las descritas anteriormente, respectivamente.
14. Derivado de imidazol o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 3 a

13, en el que nA es 1.

- 5 15. Derivado de imidazol según las reivindicaciones 3 a 13, seleccionado del grupo que consiste en 5-(2-terc-butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il)-N,N-dietil-2-fluorobenzamida, 3-(2-terc-butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il)-N,N-dietilbenzamida, 3-(2-terc-butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il)-N-etil-N-metilbenzamida, 5-(2-terc-butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il)-N,N-dietilnicotinamida, 4-[2-terc-butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-N-etil-N-metiltiofen-2-carboxamida, 6-[2-terc-butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-N,N-dietilpirazin-2-carboxamida, 6-[2-terc-butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-N-metil-N-propilpirazin-2-carboxamida, 6-[2-terc-butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-N-etil-N-metilpirazin-2-carboxamida, 6-[2-terc-butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-N,N-dimetilpirazin-2-carboxamida, 6-[2-terc-butil-1-(4-fluorotetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-N-etil-N-metilpirazin-2-carboxamida, 6-[2-terc-butil-1-(4-fluorotetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-N,N-dimetilpirazin-2-carboxamida, 5-[2-terc-butil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)isoxazol-3-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 10 16. Composición farmacéutica que comprende el derivado de imidazol o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en cualquiera de las reivindicaciones 3 a 15, como ingrediente activo.
- 15 17. Derivado de imidazol o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 15, para uso como un modulador del receptor CB2.
18. Derivado de imidazol o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 17, en el que el modulador del receptor CB2 es un agonista del receptor CB2.
- 20 19. Derivado de imidazol o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 15, para tratar y/o prevenir un dolor.
20. Uso del derivado de imidazol o de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 15, para la fabricación de un modulador del receptor CB2.
21. Uso según la reivindicación 20, en el que el modulador es un agonista.
- 25 22. Uso del derivado de imidazol o de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 15, para la fabricación de un agente terapéutico y/o preventivo para un dolor.