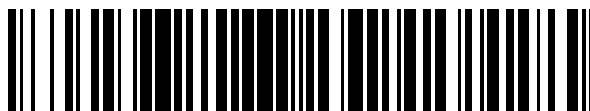


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 377 423**

51 Int. Cl.:
C07D 401/06 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
A61K 31/4178 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08774212 .8**
96 Fecha de presentación: **23.06.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2173735**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **14.04.2010**

54 Título: **Derivados de imidazol como antagonistas del receptor CCR2**

30 Prioridad:
02.07.2007 EP 07111552

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
27.03.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
27.03.2012

73 Titular/es:
**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG
GRENZACHERSTRASSE, 124
4070 BASEL, CH**

72 Inventor/es:
**AEBI, Johannes;
BINGGELI, Alfred;
GREEN, Luke;
HARTMANN, Guido;
MAERKI, Hans P.;
MATTEI, Patrizio;
RICKLIN, Fabienne y
ROCHE, Olivier**

74 Agente/Representante:
Isern Jara, Jorge

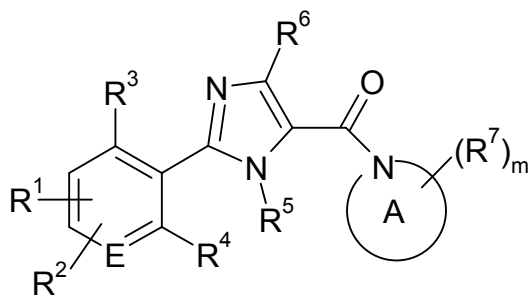
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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 2 377 423 T3

DESCRIPCIÓN

Derivados de imidazol como antagonistas del receptor CCR2.

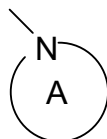
La invención se refiere a nuevos derivados imidazol de fórmula (I),



(I)

5

en los que



es heterociclilo, que es un radical monocíclico no aromático de cuatro a ocho átomos en el anillo, en el que uno o dos átomos en el anillo son átomos de nitrógeno, y los restantes átomos en el anillo son átomos de carbono;

10

E es N o CH, siempre que R¹ o R² puedan unirse a C, reemplazando el H;

R¹ y R² son independientemente hidrógeno, halógeno, alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆ o heterociclilo opcionalmente sustituido;

siempre que uno de entre R¹ y R² no sea hidrógeno;

15

R³ y R⁴ son independientemente hidrógeno, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆ o halógeno;

R⁵ es alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ o cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₆;

R⁶ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, trimetilsilanilalquilo C₁₋₆, heteroalquilo, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, hidroxialqueno C₂₋₆, hidroxialquino C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆-alqueno C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquino C₂₋₆, trimetilsilanilalqueno C₂₋₆, trimetilsilanilalquino C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, heteroalcoxi, cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente

20

sustituido, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, halógeno, ciano, fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, fenil-metoxi-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido;

m es 0, 1, 2, 3 o 4;

25

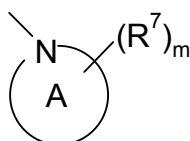
R⁷ es, cuando está unido a un átomo de carbono del anillo, independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, heteroalquilo, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, hidroxi-alqueno C₂₋₆, hidroxialquino C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆-alqueno C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquino C₂₋₆, hidroxi, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, heteroalcoxi, halógeno, ciano, fenil opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, fenilalquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, nitro, carboxi, formilo, acilo, alcocarbonilo C₁₋₆, carbamoilo, aminocarbonilo sustituido con mono- o di-alquilo C₁₋₆, tioalquilo C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆ o alquilsulfonilo C₁₋₆ o amino opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, heteroalquilo, cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido y heterociclilo opcionalmente sustituido;

35

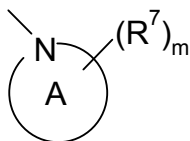
cundo está unido a un átomo de nitrógeno del anillo, independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, heteroalquilo, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, hidroxialqueno C₂₋₆, hidroxialquino C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆-alqueno C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido o cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido o heterociclilalquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido;

siempre que

40



contiene al menos un átomo de nitrógeno, que no está directamente unido a un grupo carbonilo o un heteroátomo y



no contiene un átomo de nitrógeno, que está directamente unido a un heteroátomo; o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Preferiblemente E es CH, siempre que R¹ o R² puedan unirse a C, reemplazando un H, y R¹ y R² son independientemente hidrógeno, halógeno, alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ o haloalcoxi C₁₋₆.

Además, la invención está relacionada con un proceso para la elaboración de los compuestos anteriores, las preparaciones farmacéuticas que contienen tales compuestos, la utilización de estos compuestos para la producción de preparaciones farmacéuticas.

Los compuestos de fórmula (I) son antagonistas del receptor CCR2 (Receptor de quimioquina 2/ receptor de la proteína quimiotáctica de los monocitos 1) y también antagonistas del receptor CCR-5 (Receptor de quimioquina 5) y/o receptor CCR-3 (Receptor de quimioquina 3). Las quimioquinas son una familia de citoquinas proinflamatorias pequeñas, secretadas, que funcionan como quimioatrayentes para los leucocitos. Estas promueven el tráfico de leucocitos de los lechos vasculares hacia los tejidos circundantes en respuesta a señales de inflamación. La quimiotaxis empieza tras la unión de la quimioquina a receptores (GPCR) iniciando las vías de señalización que involucran un aumento del flujo de Ca, inhibición de la producción de cAMP, reordenamientos del citoesqueleto, activación de integrinas y de los procesos de motilidad celular y un aumento de la expresión de proteínas de adhesión.

Las quimioquinas proinflamatorias se considera que están involucradas en el desarrollo de aterosclerosis y otras enfermedades importantes con componente inflamatorio, como la artritis reumatoide, asma, esclerosis múltiple, rechazo de un trasplante y daño por reperusión de la isquemia con efectos específicos notables en la nefropatía y enfermedades vasculares periféricas. La proteína quimiotáctica de los monocitos 1 se considera la principal quimioquina estimulada que media procesos inflamatorios en estas enfermedades a través del receptor CCR2 sobre los monocitos y sobre algunos linfocitos T. Además, se ha discutido si MCP-1/ CCR2 están relacionados con la progresión del síndrome metabólico a fases más graves de obesidad y enfermedad diabética.

CCR2 también se ha relacionado con la infección por VIH, y en consecuencia el curso de las enfermedades autoinmunes, mediante su heterodimerización con CCR5 que tienen un papel como coreceptor para la entrada viral en las células huésped.

Así, CCR2 puede ser una diana para nuevos fármacos para el tratamiento de enfermedades vasculares periféricas, y más específicamente para el tratamiento de pacientes con isquemia crítica en un miembro. Además, los resultados y experiencia del estudio de desarrollo de un nuevo fármaco CCR2 para esta indicación pueden facilitar el desarrollo a continuación del tratamiento de la aterosclerosis. Existe una gran cantidad de información de modelos animales de ratones KO para MCP-1 y CCR2 en un fondo genético wt o apoE -/- o LDL-R -/-, que muestran que la vía MCP-1/ CCR2 es esencial para el reclutamiento de monocitos/ macrófagos, y también para la hiperplasia intimal y la formación y estabilidad de lesiones ateroscleróticas. Además, numerosos reportes describen que la vía de MCP-1 /CCR2 está involucrada en el hombre de forma post-traumática y en varios procesos inflamatorios, lo que incluye los que ocurren en los lechos vasculares.

La presente invención proporciona los nuevos compuestos de fórmula (I) que son antagonistas del receptor CCR2, con cierta actividad antagonista también en CCR-3 y CCR-5.

A no ser que se indique de otro modo, las siguientes definiciones se exponen para ilustrar y definir el significado y alcance de los diferentes términos utilizados para describir esta invención.

El término "heteroátomo" significa un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre.

El término "halógeno" o "halo" significa flúor, cloro, bromo y yodo, siendo preferibles cloro y flúor en los grupos haloalquilo, y bromo y yodo para las porciones haloarilo.

El término "alquilo C₁₋₆", solo o en combinación con otros grupos, significa un radical alquilo monovalente de cadena sencilla o ramificada, con entre uno y seis átomos de carbono. Este término también se ejemplifica con radicales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, s-butilo o t-butilo. Son preferibles los alquilos C₁₋₄ o alquilos C₁₋₃.

El término "hidroxialquilo C₁₋₆" significa un alquilo C₁₋₆ sustituido por uno o más, preferiblemente un grupo hidroxilo.

- El término "haloalquilo C₁₋₆" significa un alquilo C₁₋₆ sustituido por uno o más del mismo o diferentes átomos de halógeno.
- 5 El término "alquileo C₁₋₆", sólo o en combinación con otros grupos, significa una cadena sencilla o ramificada de un radical de hidrocarburo divalente saturada de uno a seis átomos de carbono, como metileno, etileno y tetrametil-etileno.
- 10 El término "cicloalquilo C₃₋₇", sólo o en combinación con otros grupos, significa un radical hidrocarburo mono-cíclico monovalente saturado de tres a siete carbonos en el anillo, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo y ciclohexilo.
- 15 El término "alcoxi C₁₋₆", sólo o en combinación con otros grupos, significa el grupo R'-O-, en el que R' es un alquilo C₁₋₆.
- El término "haloalcoxi C₁₋₆", sólo o en combinación con otros grupos, significa un alcoxi C₁₋₆ sustituido por uno o más, preferiblemente uno a tres halógenos.
- 20 El término "alqueno C₂₋₆", sólo o en combinación con otros grupos, significa un residuo de hidrocarburo de cadena sencilla o ramificada que comprende un doble enlace carbono-carbono, con entre dos y seis átomos de carbono. Este término se ejemplifica mediante radicales como etenilo y 2-propenilo.
- 25 El término "hidroxialqueno C₂₋₆" o "alcoxi C₁₋₆-alqueno C₂₋₆" significa un alqueno C₂₋₆ sustituido mediante uno o más, preferiblemente uno o dos grupos hidroxilo o grupos alcoxi C₁₋₆, respectivamente. Más preferibles son los grupos hidroxialqueno C₃₋₆ y alcoxi C₁₋₆-alqueno C₃₋₆.
- 30 El término "alquino C₂₋₆", sólo o en combinación con otros grupos, significa un residuo de hidrocarburo de cadena sencilla o ramificada que comprende un triple enlace carbono-carbono, con entre dos y seis átomos de carbono. Este término se ejemplifica mediante radicales como etinilo y 2-propinilo.
- 35 El término "hidroxialquino C₂₋₆" o "alcoxi C₁₋₆-alqueno C₂₋₆" significa un alquino C₂₋₆ sustituido por uno o más, preferiblemente uno o dos grupos hidroxilo o grupos alcoxi C₁₋₆, respectivamente. Más preferibles son los grupos hidroxialquino C₃₋₆ y alcoxi C₁₋₆-alquino C₃₋₆.
- El término "acilo" significa un R-C(O)-, en el que R es alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ o cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₆.
- 40 El término "heteroalquilo" significa un alquilo C₁₋₆ sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en nitro, hidroxilo, ciano, alcoxi C₁₋₆, formilo, acilo, carboxilo, tioalquilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, carbamoilo, amino y amino sustituido por mono- o di-alquilo C₁₋₆.
- 45 El término "heteroalcoxi" significa un alcoxi C₁₋₆ sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en nitro, hidroxilo, ciano, alcoxi C₁₋₆, formilo, acilo, carboxilo, tioalquilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, carbamoilo, amino y amino sustituido por mono- o di-alquilo C₁₋₆.
- El término "heterocíclico" significa un radical monocíclico no aromático de cuatro a siete átomos en el anillo, en el que de uno a tres átomos del anillo son heteroátomos independientemente seleccionados de entre N, O y S(O)_n (en el que n es un entero de 0 a 2) y los restantes átomos del anillo son C.
- 50 El término "heteroarilo" significa un radical monocíclico aromático de 5 o 6 átomos en el anillo, en el que entre uno y tres heteroátomos del anillo independientemente seleccionados de entre N, O y S, y los restantes átomos del anillo son C.
- 55 El término "cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido" significa un cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido por entre uno y tres sustituyentes independientemente seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, heteroalquilo, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, hidroxialqueno C₂₋₆, hidroxialquino C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆-alqueno C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquino C₂₋₆, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, heteroalcoxi, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, halógeno, ciano, nitro, amino, amino sustituido por mono- o di-alquilo C₁₋₆, carboxilo, formilo, acilo, alcoxycarbonilo C₁₋₆, carbamoilo, aminocarbonilo sustituido por mono- o di-alquilo C₁₋₆, tioalquilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆ y -NHCO-alquilo C₁₋₆.
- 60 El término "fenilo opcionalmente sustituido" significa un fenilo opcionalmente sustituido por entre uno y tres sustituyentes independientemente seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, heteroalquilo, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, hidroxilo-alqueno C₂₋₆, hidroxialquino C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆-alqueno C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquino C₂₋₆, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, heteroalcoxi, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, halógeno, ciano, nitro, amino, amino sustituido por mono- o di-alquilo C₁₋₆, carboxilo, formilo, acilo, alcoxycarbonilo C₁₋₆, carbamoilo, aminocarbonilo sustituido por mono- o di-alquilo C₁₋₆, tioalquilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonilo
- 65

C₁₋₆ y -NHCO-alquilo C₁₋₆.

El término "heterociclilo opcionalmente sustituido" significa un heterociclilo opcionalmente sustituido por entre uno y tres sustituyentes independientemente seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, heteroalquilo, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, hidroxi-alqueno C₂₋₆, hidroxialquino C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆ -alqueno C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆ -alquino C₂₋₆, hidroxi, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, heteroalcoxi, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇ -alquilo C₁₋₆, halógeno, ciano, nitro, amino, amino sustituido por mono- o di-alquilo C₁₋₆, carboxilo, formilo, acilo, alcoxycarbonilo C₁₋₆, carbamoilo, aminocarbonilo sustituido por mono- o di-alquilo C₁₋₆, tioalquilo C₁₋₆, alquilsulfino C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆ y -NHCO-alquilo C₁₋₆.

El término "heteroarilo opcionalmente sustituido" significa un heteroarilo opcionalmente sustituido por entre uno y tres sustituyentes independientemente seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, heteroalquilo, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, hidroxi-alqueno C₂₋₆, hidroxialquino C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆ -alqueno C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆ -alquino C₂₋₆, hidroxi, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, heteroalcoxi, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇ -alquilo C₁₋₆, halógeno, ciano, nitro, amino, amino sustituido por mono- o di-alquilo C₁₋₆, carboxilo, formilo, acilo, alcoxycarbonilo C₁₋₆, carbamoilo, aminocarbonilo sustituido por mono- o di-alquilo C₁₋₆, tioalquilo C₁₋₆, alquilsulfino C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆ y -NHCO-alquilo C₁₋₆.

El término "alquilsulfonilo C₁₋₆", "alquilsulfino C₁₋₆" y "tioalquilo C₁₋₆", solos o en combinación con otros grupos, significa un alquilo C₁₋₆ -SO₂-, alquilo C₁₋₆ -SO- y alquilo C₁₋₆ -S-, respectivamente.

Los radicales preferibles para los grupos químicos cuyas definiciones se proporcionan anteriormente son los que se ejemplifican en los Ejemplos.

Los compuestos de fórmula (I) pueden formar sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables. Ejemplos de tales sales farmacéuticamente aceptables son las sales de los compuestos de fórmula (I) con ácidos minerales fisiológicamente compatibles, como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfuroso o ácido fosfórico; o con ácidos orgánicos, como el ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido acético, ácido láctico, ácido trifluoroacético, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido succínico o ácido salicílico. El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a tales sales.

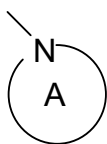
"Opcional" u "opcionalmente" significa que el evento descrito o circunstancia a continuación puede pero no ha de aparecer necesariamente, y que la descripción incluye ejemplos en los que aparece el evento o circunstancia y ejemplos en los que no. Por ejemplo, "grupo arilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo" significa que el alquilo puede pero no ha de estar presente necesariamente, y la descripción incluye situaciones en las que el grupo arilo está sustituido con un grupo alquilo y situaciones en las que el grupo arilo no está sustituido con el grupo alquilo.

"Excipiente farmacéuticamente aceptable" significa un excipiente que es útil en la preparación de una composición farmacéutica que es generalmente segura, no tóxica y ni biológicamente ni de otro modo indeseable, e incluye un excipiente que es aceptable para su uso veterinario así como para su uso farmacéutico. Un "excipiente farmacéuticamente aceptable" como se utiliza en la especificación y las reivindicaciones incluye tanto uno como más de uno de tales excipientes.

Los compuestos con la misma fórmula molecular pero que difieren en la naturaleza o secuencia de enlace de sus átomos o la organización de sus átomos en el espacio se denominan "isómeros". Los isómeros que difieren en la organización de sus átomos en el espacio se denominan "estereoisómeros". Los estereoisómeros que no son imágenes especulares el uno del otro se denominan "diastereómeros" y los que son imágenes especulares no superponibles el uno del otro se denominan "enantiómeros". Cuando un compuesto tiene un centro asimétrico, por ejemplo, si un átomo de carbono está unido a cuatro grupos diferentes, son posibles un par de enantiómeros. Un enantiómero puede caracterizarse mediante la configuración absoluta de su centro asimétrico y se describe mediante las reglas de secuenciación R y S de Cahn, Ingold y Prelog, o por la forma en la que la molécula rota el plano de la luz polarizada y se designa como dextrorrotatorio o levorrotatorio (es decir, como isómeros (+) o (-) respectivamente). Un compuesto quiral puede existir como enantiómero individual o como una mezcla de los mismos. Una mezcla que contiene la misma proporción de los enantiómeros se denomina una "mezcla racémica".

Los compuestos de fórmula (I) pueden tener uno o más centros asimétricos. A no ser que se indique de otro modo, la descripción o denominación de un compuesto particular en la especificación y las reivindicaciones pretende incluir tanto los enantiómeros individuales como las mezclas, racémicas o de otro tipo, de los mismos, como los epímeros individuales y la mezcla de los mismos. Los métodos para la determinación estereoquímica y la separación de estereoisómeros son bien conocidos en la materia (véase la discusión en el capítulo 4 de "Advanced Organic Chemistry", 4ª edición J. March, John Wiley and Sons, New York, 1992).

Aunque la definición más amplia de esta invención se ha descrito anteriormente, ciertos compuestos de fórmula (I) son preferibles.



5

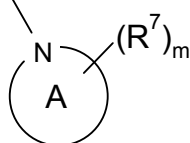
i) En los compuestos de fórmula (I),

10 es preferiblemente pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo o [1,4]diazepan-1-ilo, más preferiblemente piperidin-1-ilo.

ii) En los compuestos de fórmula (I), m es preferiblemente 1.

15 iii) En los compuestos de fórmula (I), R^7 es preferiblemente hidroxialquilo C_{1-6} , amino sustituido por mono- o di-alquilo C_{1-6} o heterociclilo opcionalmente sustituido, más preferiblemente heterociclilo opcionalmente sustituido, especialmente pirrolidin-1-ilo o 2-hidroximetil-pirrolidin-1-ilo.

iv) En los compuestos de fórmula (I),



20

es preferiblemente 4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-ilo o 4-(2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-ilo.

25 v) En los compuestos de fórmula (I), R^1 y R^2 son preferiblemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} o haloalcoxi C_{1-6} y el otro es alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} o haloalcoxi C_{1-6} . Más preferiblemente uno de entre R^1 y R^2 es hidrógeno y el otro es alquilo C_{1-6} , como n-hexilo, haloalquilo C_{1-6} , como trifluorometilo o haloalcoxi C_{1-6} , como trifluorometoxi.

vi) En los compuestos de fórmula (I), R^3 y R^4 son preferiblemente de forma independiente hidrógeno o alcoxi C_{1-6} , más preferiblemente tanto R^3 como R^4 son hidrógeno.

vii) En los compuestos de fórmula (I), R^5 es preferiblemente alquilo C_{1-6} , más preferiblemente metilo.

30 viii) En los compuestos de fórmula (I), R^6 es preferiblemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , trimetilsilanilalquilo C_{1-6} , heteroalquilo, alqueno C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , hidroxialqueno C_{2-6} , hidroxialquinilo C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} -alqueno C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} -alquinilo C_{2-6} , trimetilsilanilalqueno C_{2-6} , trimetilsilanilalquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-7} -alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, halógeno, ciano, fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido o fenil-metoxi-alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, más preferiblemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , heteroalquilo, alquinilo C_{2-6} , hidroxialquinilo C_{2-6} o alcoxi C_{1-6} -alquinilo C_{2-6} , trimetilsilanilalquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido, halógeno, ciano, fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o fenil-metoxialquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, y aun más preferiblemente R^6 es alquinilo C_{2-6} , halógeno, ciano o heteroarilo opcionalmente sustituido, especialmente R^6 es piridinilo, pirimidinilo, yodo, etinilo o ciano.

40 ix) Un compuesto preferible de la invención es un compuesto de fórmula (I), que es
 [2-(3-hexil-fenil)-3-metil-5-pirimidin-5-il-3H-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona,
 [5-yodo-3-metil-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-3H-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona,
 [3-metil-5-pirimidin-5-il-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-3H-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona,
 45 [3-metil-5-pirimidin-5-il-2-(3-trifluorometil-fenil)-3H-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona,
 [5-etinil-3-metil-2-(3-trifluorometil-fenil)-3H-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona,
 1-metil-5-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-carbonil)-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-imidazol-4-carbonitrilo,
 [3-metil-5-piridin-4-il-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-3H-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona,
 [2-(3-hexil-fenil)-5-yodo-3-metil-3H-imidazol-4-il]-[4-(2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-metanona,
 [4-(2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-[5-yodo-3-metil-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-3H-imidazol-4-il]-metanona,
 50 [4-(2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-[3-metil-5-pirimidin-5-il-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-3H-imidazol-4-il]-
 metanona o
 [4-(2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-[3-metil-5-piridin-4-il-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-3H-imidazol-4-il]-
 metanona,
 [3-ciclopropil-5-pirimidin-5-il-2-(3-trifluorometil-fenil)-3H-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona,
 55 [3-metil-5-pirimidin-5-il-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-3H-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona,
 [3-ciclopropil-5-piridin-3-il-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-3H-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona,
 [3-ciclopropil-5-piridin-3-il-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-3H-imidazol-4-il]-[4-(S)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il]-piperidin-1-il]-
 metanona,
 [3-ciclopropil-5-pirimidin-5-il-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-3H-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona,
 60 [5-(2-amino-pirimidin-5-il)-3-ciclopropil-2-(4-tri-fluorometoxi-fenil)-3H-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-
 metanona,
 [5-(6-amino-piridin-3-il)-3-ciclopropil-2-(4-tri-fluorometoxi-fenil)-3H-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-
 metanona,
 [3-ciclopropil-5-(1H-[1,2,4]triazol-3-il)-2-(4-tri-fluorometoxi-fenil)-3H-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-
 65 metanona,

[3-ciclopropil-5-(1*H*-pirazol-4-il)-2-(4-trifluoro-metoxi-fenil)-3*H*-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona,
 [3-ciclopropil-5-(1*H*-[1,2,3]triazol-4-il)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-3*H*-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-
 metanona,
 [3-ciclopropil-5-(2-hidroxi-piridin-4-il)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-3*H*-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-
 metanona o
 [3-ciclopropil-5-pirimidin-5-il-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-3*H*-imidazol-4-il]-[4-((*S*)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-
 metanona.

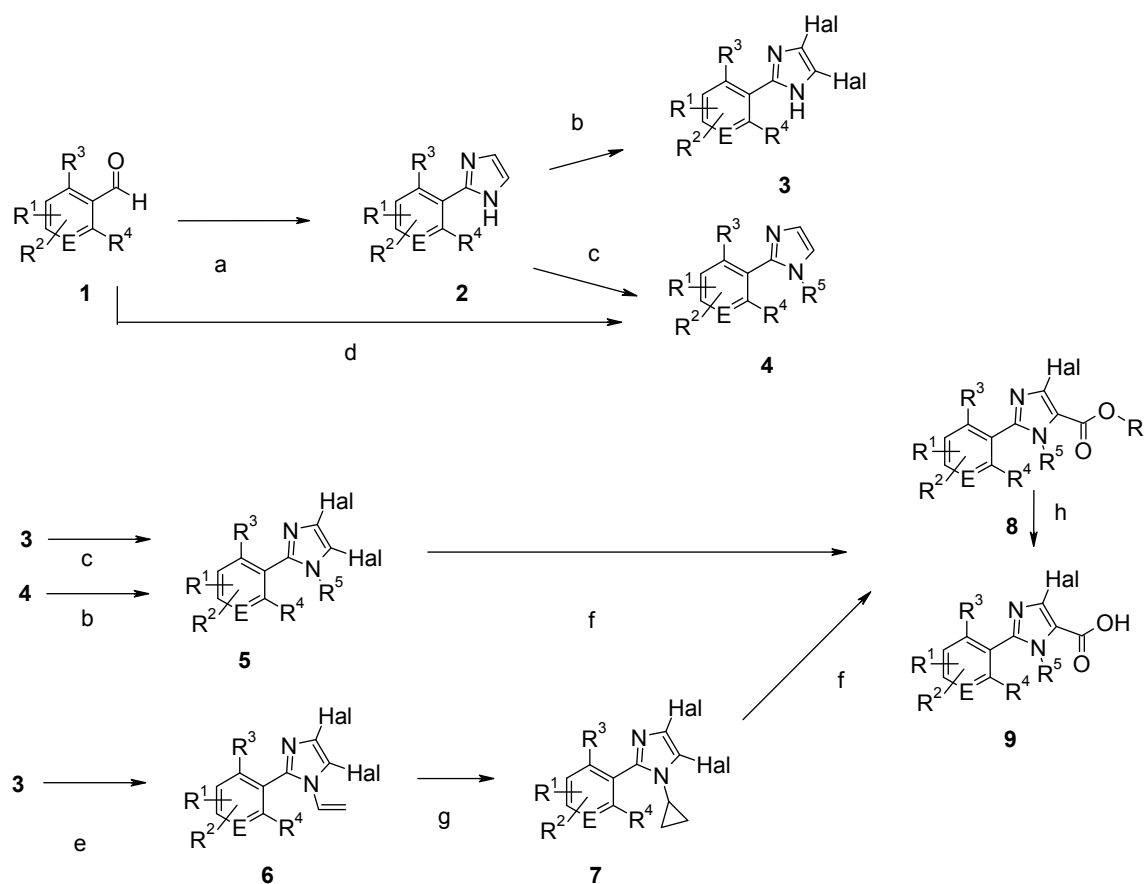
Procedimientos Sintéticos Generales

Los compuestos de fórmula (I) pueden elaborarse mediante métodos conocidos en la materia, mediante los métodos que se proporcionan a continuación, mediante los métodos que se proporcionan en los ejemplos o mediante métodos análogos. Las condiciones de reacción apropiadas para los pasos individuales de reacción son conocidos para un experto en la materia. Los materiales de partida están comercialmente disponibles o son conocidos o pueden prepararse mediante los métodos que se proporcionan a continuación o mediante los métodos que se proporcionan en los ejemplos, o mediante métodos conocidos en la materia.

La síntesis de los compuestos de fórmula general (I) se describen en el esquema 4, esquema 5 y esquema 6. Los esquemas 1-3 describen la síntesis de intermedios.

Los aldehídos **1** (esquema 1) son conocidos o pueden prepararse mediante métodos conocidos en la materia, por ejemplo pueden prepararse los aldehídos con sustituyentes como un grupo alquín-1-ilo a partir de aldehídos que contienen funciones bromo o yodo mediante la reacción con un alqu-1-ino bajo condiciones de reacción de *Sonogashira*: tratamiento con yoduro de cobre (I) y tetraquis-(trifenilfosfina)-paladio(0) en piperidina entre temperatura ambiente y alrededor de 100°C. Opcionalmente cualquier sustituyente presente en un aldehído **1** puede modificarse en cualquier paso de la síntesis, por ejemplo mediante hidrogenación de un doble o a triple enlace a un enlace sencillo. Los imidazoles **2** pueden formarse entonces a partir de los aldehídos **1** mediante el tratamiento con glioxal acuoso y hidróxido de amonio acuoso en metanol preferiblemente alrededor de 0°C (paso a).

Esquema 1

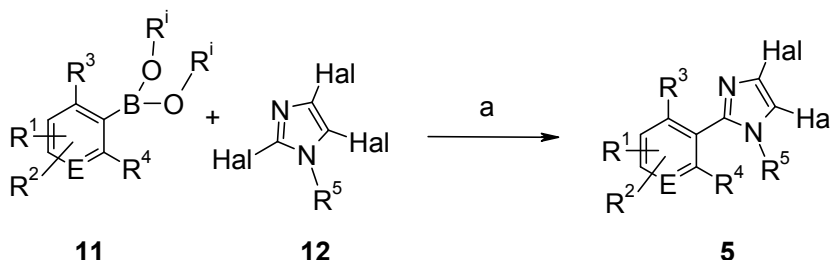


(En el esquema 1, Hal, E, R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se han definido anteriormente. R es alquilo C₁₋₆.)

La di-halogenación de los imidazoles **2** o **4** a dihalo-imidazoles **3** o **5** puede realizarse por ejemplo con yodo y sulfato de plata en etanol a alrededor de TA, con N-clorosuccinimida en un solvente, como acetonitrilo, a una temperatura de alrededor de 50°C [Pringle, W. C.; Peterson, J. M.; Xie, L.; Ge, P.; Gao, Y.; Ochterski, J. W.; Lan, J. *PCT Int. Appl.* (2006) WO 2006089076 A2] o con bromo en un solvente como el cloroformo preferiblemente a TA (paso b). La N-alquilación de imidazoles **2** o **3** puede realizarse por ejemplo con un haluro de alquilo o un alcano de alquilo o sulfonato de arilo con ayuda de una base, como hidruro sódico o carbonato potásico, en un solvente, como N,N-dimetilformamida, preferiblemente entre 0°C y alrededor de 140°C (dependiendo de la reactividad del agente alquilante utilizado) y da lugar a los N-alquilimidazoles **4** o **5** (paso c). Alternativamente, los imidazoles sustituidos **4** pueden obtenerse directamente a partir de los aldehídos **1** mediante tratamiento con glioxal acuoso y, o bien hidróxido de amonio o acetato de amonio acuosos, cloruro o carbonato y una amina primaria en un solvente, como metanol o etanol, en un rango de temperatura entre alrededor de 0°C y la temperatura de reflujo de los solventes [Matsuoka, Y.; Ishida, Y.; Sasaki, D.; Saigo, K. *Tetrahedron* (2006), 62(34), 8199-8206] (paso d).

Los N-vinilimidazoles **6** pueden prepararse mediante la reacción de imidazoles **3** con 1,2-dibromoetano y NaOH 50%, bromuro de tetrabutilamonio, preferiblemente en condiciones de reflujo [Seley, K. L.; Januszczyk, P.; Hagos, A.; Zhang, L.; Dransfield, D. T. *J. Med. Chem.* 2000, 43, 4877-4883] o con toluen-4-sulfonato de 2-cloro-etilo en N,N-dimetilformamida en presencia de carbonato de potasio preferiblemente a alrededor de 120°C (alquilación seguida de eliminación) (paso e). Entonces puede realizarse la ciclopropanación de N-vinilimidazoles **6** por ejemplo con dietilzinc y cloro-yodo-metano o di-yodo-metano, preferiblemente en un solvente, como dicloroetano, o en mezclas de solvente de dicloroetano y dimetoxietano en un rango de temperatura entre -15°C y TA [en analogía a Malignes, P. E.; Waters, M. M.; Lee, J.; Reamer, R. A.; Askin, D.; Ashwood, M. S.; Cameron, M. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 1093-1101 y Vu, T. C.; Brzozowski, D. B.; Fox, R.; Godfrey, J. D., Jr.; Hanson, R. L.; Kolotuchin, S. V.; Mazzullo, J. A., Jr.; Patel, R. N.; Wang, J.; Wong, K.; Yu, J.; Zhu, J.; Magnin, D. R.; Augeri, D. J.; Hamann, L. G. *PCT Int. Appl.* (2004), WO 2004052850 A2] (paso g). El tratamiento de dihaloimidazoles **5** o **7** con n-butil-litio (preferiblemente a -78°C) o un reactivo de Grignard de alquilo (preferiblemente entre -50°C y TA) en un solvente, como tetrahidrofurano, da lugar a intermedios metalados que contienen el átomo metálico en el átomo de carbono del imidazol adyacente al átomo de nitrógeno del imidazol sustituido [Butz, R. H. J.; Lindell, S. D. *Synthesis and Chemistry of 4,5-Dimagnesiumimidazole Dianions.* *J. Org. Chem.* 2002, 67, 2699-2701]. Entonces tales intermedios forman aductos **8** o **9** cuando se hace reaccionar con carbonatos de dialquilo o dióxido de carbono, respectivamente, a temperaturas entre -78°C y TA en el caso de litiación o entre -50°C y TA o temperaturas elevadas en el caso de los aductos de magnesio del imidazol (paso f). Entonces pueden saponificarse los ésteres **8** por ejemplo mediante el uso de hidróxido de litio en tetrahidrofurano/ metanol/ agua a TA o temperatura elevada para dar lugar a los ácidos **9** (paso h).

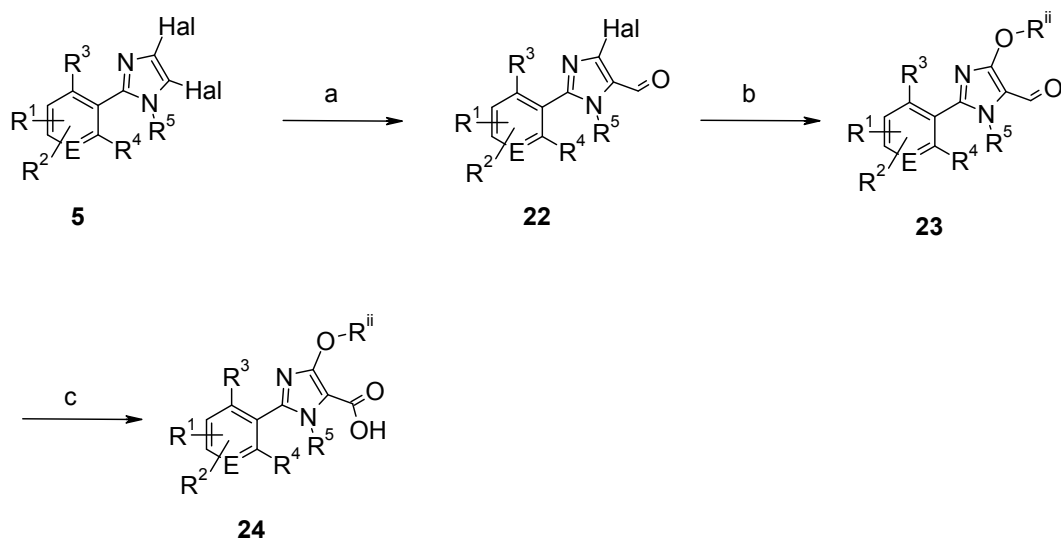
Esquema 2



(En el esquema 2, Hal, E, R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se han definido anteriormente.)

Alternativamente a la síntesis descrita en el esquema 1, pueden prepararse imidazoles dihaloarilo **5** a partir de trihalo-imidazoles **12** y derivados boronato de arilo **11** (Rⁱ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o ambos Rⁱ juntos forman un grupo alquileo C₁₋₆) y un catalizador, como tetraquis-(trifenilfosfina)-paladio(0), en un solvente, como tolueno, N,N-dimetilformamida, y una mezcla de los mismos, y una base acuosa o no acuosa en un rango de temperatura preferiblemente entre 80°C y 100°C, como se describen por ejemplo en [Pringle, W. C.; Peterson, J. M.; Xie, L.; Ge, P.; Gao, Y.; Ochterski, J. W.; Lan, J. *PCT Int. Appl.* (2006) WO 2006089076 A2] (paso a).

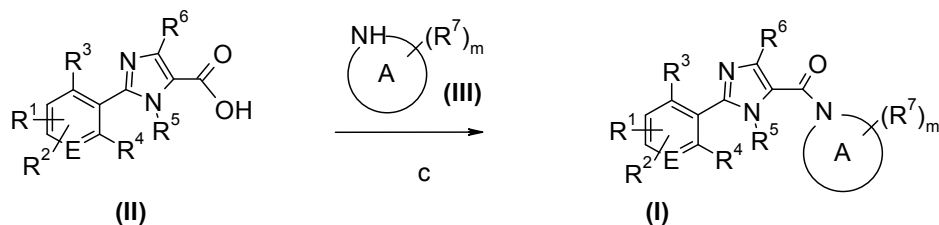
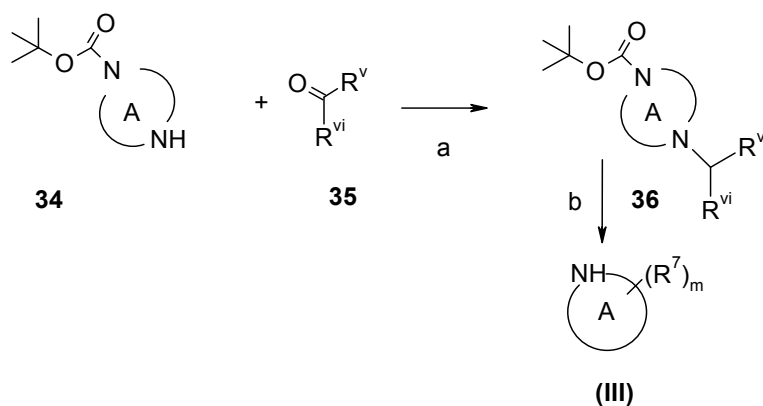
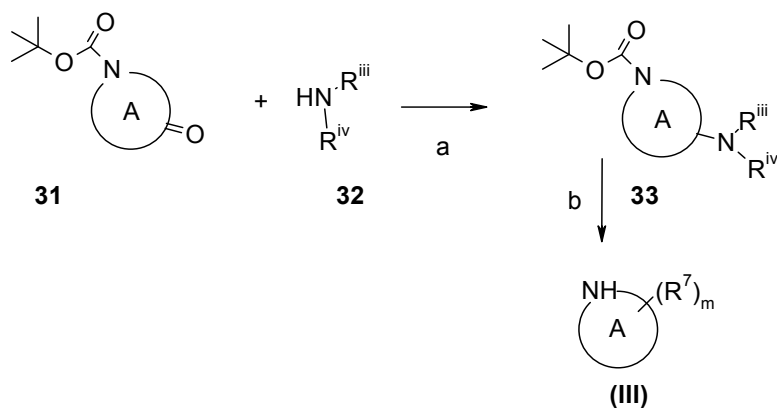
Esquema 3



(En el esquema 3, Hal, E, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se han definido anteriormente. R^{ii} es alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} o heteroalquilo.)

Los dihalo-imidazoles **5** pueden convertirse en los respectivos derivados metalados de litio o magnesio (como se describe para los compuestos **5** y **7** en el esquema 1). Tales intermedios forman entonces los aldehídos **22** al hacerse reaccionar con *N,N*-dimetilformamida, a temperaturas entre -78°C y TA en el caso de litiación o entre -50°C y TA o elevadas temperaturas en el caso de aductos de magnesio midazol (paso a). El tratamiento de los aldehídos **22** (preferiblemente utilizando aldehídos **22** con un halógeno igual a cloro o bromo) con un alcoholato de sodio o potasio o con un alcohol en presencia de una base, como hidróxido sódico, en un rango de temperatura entre alrededor de 80°C y alrededor de 140°C da lugar a los compuestos éter **23** [Kleemann, H-W.; Lang, H. J.; Schwark, J-R.; Petry, S.; Weichert, A. *Ger. Offen.* (2000), DE 19832428 A1] (paso b). Los aldehídos **23** entonces pueden oxidarse a ácidos **24**, por ejemplo con clorito sódico, dihidrogenofosfato sódico dihidrato en terc-butanol/ agua 2:1 en presencia de 2-metil-2-buteno preferiblemente a temperatura ambiente, con nitrato de plata, hidróxido sódico en acetonitrilo/ agua o con óxido de manganeso (IV), cianuro sódico en metanol/ ácido acético para dar lugar al éster de metilo que puede saponificarse subsiguientemente (paso c).

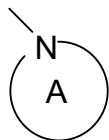
Esquema 4



5

(En el esquema 4

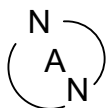
10



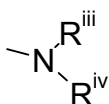
15

m, E, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son como se han definido anteriormente

20



es heterociclilo, que es un radical monocíclico no aromático de cuatro a ocho átomos en el anillo, en el que dos átomos en el anillo son átomos de nitrógeno, los átomos restantes en el anillo son átomos de carbono. Rⁱⁱⁱ y R^{iv} son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, heteroalquilo, cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido o

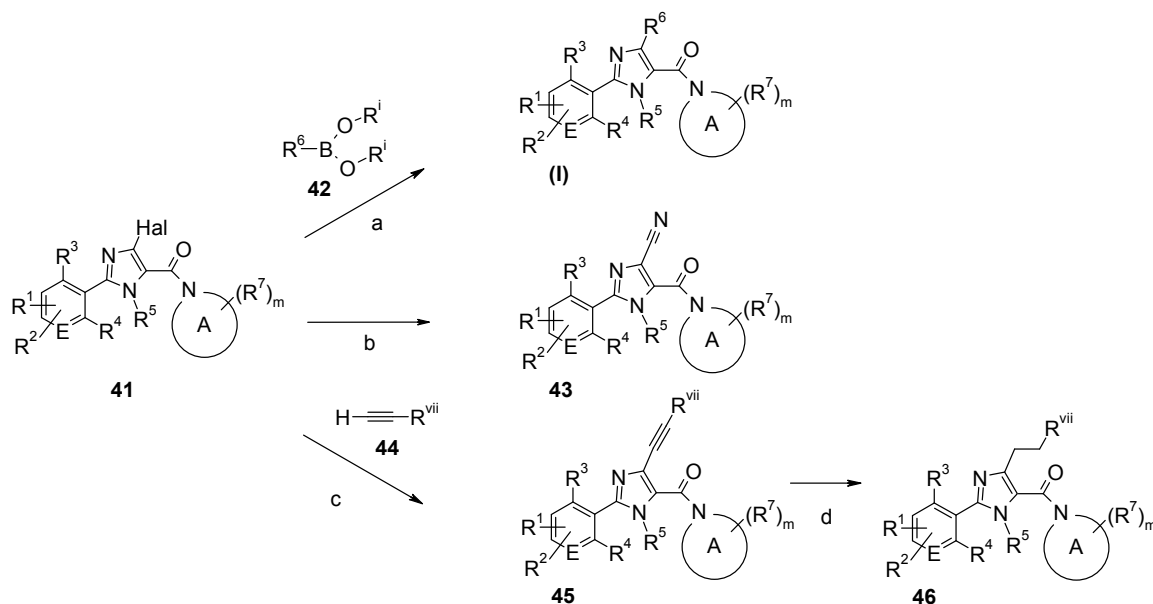


5 es heterociclilo opcionalmente sustituido.



15 es alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, heteroalquilo, alqueno C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, hidroxialqueno C₂₋₆, hidroxialquinilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆ -alqueno C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆ -alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido o cicloalquil C₃₋₇ -alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido o heterociclilo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido).

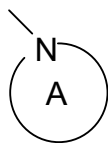
20 Las aminas secundarias (III) (esquema 4) son conocidas, pueden prepararse mediante los métodos conocidos en la materia o los métodos descritos en los ejemplos o pueden prepararse por ejemplo mediante aminación reductiva de las cetonas **31** con aminas secundarias **32** o mediante aminación reductiva de las aminas secundarias **34** con cetonas **35** por ejemplo utilizando como reactivos triacetoxiborohidruro sódico, cianoborohidruro sódico o complejo borano-piridina en presencia de ácido acético y potencialmente una base, como trietilamina, en un solvente, como 1,2-dicloroetano, a temperaturas alrededor de TA (paso a). Tal aminación reductiva da lugar a los aductos protegidos con Boc **33** o **36**, que a continuación se desprotegen mediante procedimientos bien establecidos, como por ejemplo ácido trifluoroacético con o sin un solvente adicional o ácido clorhídrico alcohólico para resultar en la aminas secundarias (III) (paso b). Entonces los ácidos carboxílicos imidazol (II) pueden acoplarse con las aminas secundarias (III) mediante métodos de acoplamiento, como la utilización de hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU), trietilamina en *N,N*-dimetilformamida o por la reacción inicial de los ácidos carboxílicos imidazol (II) con 2-cloro-4,6-dimetoxi-[1,3,5]triazina y *N*-metilmorfolina en acetonitrilo seguida de la adición de las aminas secundarias (III) (de 0°C a TA) (paso c).



Esquema 5

5 (En el esquema 5

10



15

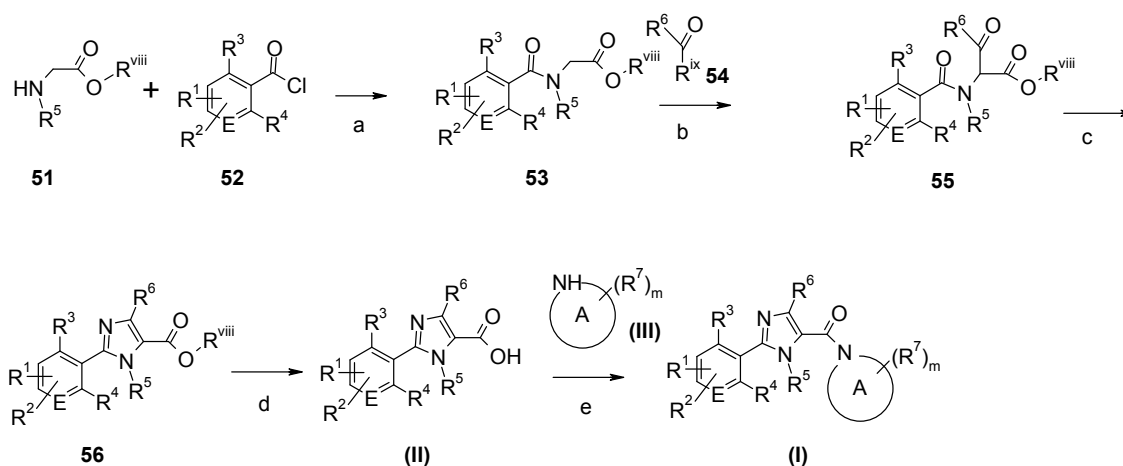
m, E, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son como se han definido anteriormente. R^{vii} es alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, heteroalquilo, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, benciloximetilo opcionalmente sustituido, benciloximetilo -alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, en el que heteroalquilo significa alquilo C₁₋₄ sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, tioalquilo C₁₋₆ o amino sustituido por di-alquilo C₁₋₆).

20

Los imidazoles sustituidos (I), **43**, **45** y **46** (esquema 5) pueden prepararse a partir de los haloimidazoles **41** mediante métodos bien conocidos en la materia. El acoplamiento de *Suzuki* con ácidos borónicos **42** en presencia de un catalizador, como tetraquis(trifenilfosfina)paladio, y en presencia de una base, como fosfato potásico, en un solvente, como tolueno o *N,N*-dimetilformamida, en un rango de temperatura preferiblemente entre alrededor de 70°C y alrededor de 130°C, da lugar a los imidazoles (I) (Rⁱ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o ambos Rⁱ juntos forman un grupo alquileo C₁₋₆) (paso a). El acoplamiento con cianuro de zinc en presencia de tetraquis(trifenilfosfina) paladio en un solvente, como *N,N*-dimetilformamida, en un rango de temperatura preferiblemente de entre 130°C y 150°C da lugar a los cianoimidazoles **43** (paso b). El acoplamiento *Sonogashira* con un reactivo **44** que contiene una función acetileno terminal en presencia de yoduro de cobre (I), tetraquis(trifenilfosfina)paladio, yoduro de tetrabutilamonio y trietilamina, preferiblemente en un solvente, como *N,N*-dimetilformamida, en un rango de temperatura preferiblemente de entre 50°C y 80°C da lugar a los imidazoles **45** que contienen un sustituyente acetilénico (paso c). El triple enlace en el sustituyente acetilénico puede reducirse opcionalmente a un enlace sencillo mediante hidrogenación utilizando *por ejemplo* PtO₂ como catalizador (paso d). Opcionalmente, R^{vii} puede modificarse con posterioridad: por ejemplo una porción R^{vii} que contiene una función hidroxilo puede hacerse reaccionar con un haluro bencílico en presencia de una base, como hidruro sódico en un solvente, como *N,N*-dimetilformamida, en un rango de temperatura preferiblemente de entre 0°C y 50°C para unir una función éter bencílico.

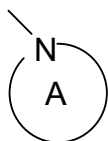
35

Esquema 6



40 (En el esquema 6,

45



m, E, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son como se han definido anteriormente. R^{viii} es alquilo C₁₋₄, R^{ix} es halógeno, imidazol-1-ilo u -O-(pirrolidin-2,5-diona-1-ilo).

Alternativamente, los imidazoles sustituidos (I) pueden prepararse mediante una secuencia de reacción como la que se ilustra en el esquema 6. Los ésteres de glicina **51** se hacen reaccionar con cloruros ácidos **52** en solventes como diclorometano en presencia de una base como una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, preferiblemente a temperatura ambiente, para resultar en los compuestos acil glicina **53** (paso a). Los enolatos de los compuestos acil glicina **53**, opcionalmente obtenidos mediante la reacción con hexametildisilazida de litio a temperaturas entre

–78°C y –30°C pueden condensarse con derivados ácidos activados **54** preferiblemente en un rango de temperatura de entre –30°C y temperatura ambiente para dar lugar a los intermedios **55** (paso b). Los intermedios **55** reaccionan con trifluoroacetato de amonio a una temperatura de alrededor de 110°C para formar los ésteres de imidazol **56** (paso c). La saponificación de los ésteres de imidazol **56**, por ejemplo con hidróxido sódico en etanol a reflujo, resulta en los ácidos (II) (paso d), que puede acoplarse con aminas (III) a amidas (I) como se describe en el esquema 4 (paso c).

Además de las etapas de reacción que se describen explícitamente en los esquemas 1-6, opcionalmente, pueden realizarse modificaciones estructurales sintéticas adicionales bien establecidas en cualquier sustituyente en cualquier etapa de la síntesis descrita, como por ejemplo la introducción y eliminación de grupos protectores.

Como se ha descrito anteriormente, los compuestos de fórmula (I) son antagonistas del receptor CCR-2, con cierta actividad antagonista también sobre CCR-3 y CCR-5. En consecuencia, estos compuestos evitan la migración de varias poblaciones de leucocitos a través del bloqueo de la estimulación de CCR-2. Por lo tanto, pueden utilizarse para el tratamiento y/o prevención de enfermedades inflamatorias y/o alérgicas, como la enfermedad arterial periférica oclusiva, isquemia crítica de los miembros, pacientes con placa aterosclerótica vulnerable, angina inestable, fallo cardíaco congestivo, hipertrofia ventricular izquierda, daños por reperfusión de isquemia, apoplejía, cardiomiopatía, restenosis, artritis reumatoide, nefropatía diabética, enfermedad del intestino irritable, enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple, dolor neuropático, aterotrombosis y/o quemaduras/ úlceras en la diabetes/ ICM, y asma.

La prevención y/o tratamiento de las enfermedades inflamatorias, en particular las enfermedades arteriales periféricas oclusivas o la aterotrombosis son las indicaciones preferibles.

La invención por lo tanto también está relacionada con las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto como se ha definido anteriormente y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

La invención asimismo incluye los compuestos como se han descrito anteriormente para la utilización como sustancias terapéuticamente activas, especialmente como sustancias terapéuticamente activas para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades inflamatorias y/o alérgicas, en particular como sustancias terapéuticamente activas para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedad arterial periférica oclusiva, isquemia crítica de los miembros, pacientes con placa aterosclerótica vulnerable, angina inestable, fallo cardíaco congestivo, hipertrofia ventricular izquierda, daños por reperfusión de isquemia, apoplejía, cardiomiopatía, restenosis, artritis reumatoide, nefropatía diabética, enfermedad del intestino irritable, enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple, dolor neuropático, aterotrombosis y/o quemaduras/ úlceras en la diabetes/ ICM, alergia y asma.

La invención también está relacionada con la utilización de los compuestos descritos anteriormente para la preparación de medicamentos para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades inflamatorias y/o alérgicas, en particular para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedad arterial periférica oclusiva, isquemia crítica de los miembros, pacientes con placa aterosclerótica vulnerable, angina inestable, fallo cardíaco congestivo, hipertrofia ventricular izquierda, daños por reperfusión de isquemia, apoplejía, cardiomiopatía, restenosis, artritis reumatoide, nefropatía diabética, enfermedad del intestino irritable, enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple, dolor neuropático, aterotrombosis y/o quemaduras/ úlceras en la diabetes/ ICM, y asma. Tales medicamentos comprenden un compuesto como el descrito anteriormente.

La invención también está relacionada con el proceso y los intermedios de la elaboración de compuestos de fórmula (I) así como el proceso para la elaboración de los intermedios.

La actividad de antagonismo sobre el receptor CCR-2 por los compuestos de la presente invención puede demostrarse mediante los siguientes ensayos.

Ensayo de unión del receptor

Los ensayos de unión se realizaron con membranas de células CHOK1-CCR2B-A5 (Euroscreen) que sobreexpresan de forma estable el CCR2B humano.

Las membranas se prepararon mediante la homogenización de las células en Tris 10 mM pH 7,4, EDTA 1 mM, benzamidina 0,05 mM, leupeptina 6 mg/L y se separaron los restos a 1000 g. Las membranas se aislaron entonces a 100000 g en Tris 50 mM pH 7,4, MgCl₂ 10 mM, EGTA 1 mM, glicerol al 10%, benzamidina 0,05 mM,

leupeptina 6 mg/l.

Para la unión, se añadieron varias concentraciones de los compuestos antagonistas de CCR2 en HEPES 50 mM pH 7,2, CaCl₂ 1 mM, MgCl₂ 5 mM, BSA 0,5%, NaN₃ 0,01%, junto con ¹²⁵I-MCP-1 100 pM (Perkin Elmer, 2200 Ci/mmol) a alrededor de 5 fMol de membranas CCR2 y se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente. Como control inespecífico se añadió MCP-1 57,7 nM (R&D Systems o preparado en Roche). Las membranas se recogieron de las placas GF/B (filtro de fibra de vidrio; PerkinElmer), se equilibraron con polietilimina al 0,3%, BSA al 0,2%, se secaron al aire y la unión se determinó mediante el contaje en un topcounter (NXT Packard). La unión específica se definió como la unión total menos la unión no específica y normalmente representa alrededor del 90-95% de la unión total. La actividad antagonista se indica como la concentración de inhibidor necesaria para una inhibición del 50% (CI₅₀) de la unión específica.

Ensayo de movilización de calcio

Las células CHOK1-CCR2B-A5 (de Euroscreen) que sobreexpresan de forma estable la isoforma B del receptor de quimioquina 2 humano se cultivaron en medio de nutrientes de Ham F12 suplementado con SFB al 5%, penicilina 100 U/ml, estreptomina 100 µg/ml, G418 400 µg/ml y puromicina 5 µg/ml.

Para el ensayo las células se cultivaron durante toda la noche en placas de poliestireno de fondo plano negro claro de 384 pocillos (Costar) a 37°C en CO₂ al 5%. Tras el lavado con DMEM, Hepes 20 mM, probenecid 2,5 mM, BSA 0,1% (tampón de ensayo de DMEM), se añadió a las células Fluo-4 4 µM en el mismo tampón de ensayo de DMEM durante 2 horas a 30°C. El exceso de colorante se eliminó y las células se lavaron con tampón de ensayo de DMEM. Se prepararon placas de compuesto de 384 pocillos con tampón de ensayo de DMEM/ DMSO al 0,5% con o sin varias concentraciones de los compuestos de prueba. Normalmente, se analizó la actividad agonista y antagonista de los compuestos.

Los compuestos prueba se añadieron a la placa de ensayo y se monitorizó la actividad agonista como la fluorescencia durante 80 segundos con un FLIPR (excitación 488 nm; emisión 510-570 nm; Molecular Devices). Tras 20-30 min. de incubación a 30°C, se añadió MCP-1 20 nM (R&D; Roche) y se monitorizó la fluorescencia de nuevo 80 segundos. Los aumentos de calcio intracelular se muestran como la fluorescencia máxima tras la exposición a agonista menos la fluorescencia basal antes de la exposición. La actividad antagonista se indica como la concentración de inhibidor necesaria para una inhibición del 50% del aumento de calcio específico.

Los compuestos de fórmula general (I) muestran valores de CI₅₀ en el ensayo de movilización de Ca o en el ensayo de unión del receptor de 0,1 nM a 10 µM, preferiblemente de 1 nM a 1.5 µM para CCR2. La siguiente tabla muestra los valores medidos en el ensayo de movilización de calcio para algunos compuestos seleccionados de la presente invención.

| Ejemplo | CI ₅₀ (µM) | Ejemplo | CI ₅₀ (µM) |
|---------|-----------------------|---------|-----------------------|
| 1 | 0,12 | 25 | 0,071 |
| 3 | 0,13 | 36 | 0,018 |
| 13 | 0,035 | 22 | 0,090 |
| 18 | 0,075 | 46 | 0,16 |

Los compuestos de fórmula (I) y/o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse como medicamentos, por ejemplo en forma de preparaciones farmacéuticas para su administración enteral, parenteral o tópica. Pueden administrarse, por ejemplo, por vía peroral, por ejemplo en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones, por vía rectal, por ejemplo en forma de supositorios, por vía parenteral, por ejemplo en forma de soluciones o suspensiones inyectables o soluciones de infusión, o por vía tópica, por ejemplo en forma de ungüentos, cremas o aceites. Es preferible la administración oral.

La producción de preparaciones farmacéuticas puede efectuarse, de una forma que será familiar para un experto en la materia, uniendo los compuestos de fórmula I descritos y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con otras sustancias terapéuticamente valiosas, en una forma de administración galénica junto con materiales transportadores sólidos o líquidos terapéuticamente compatibles, inertes, no tóxicos, adecuados y, si se desea, los adyuvantes farmacéuticos usuales.

Los materiales transportadores adecuados no son sólo materiales transportadores inorgánicos, sino también materiales transportadores orgánicos. Así, por ejemplo, pueden utilizarse lactosa, almidón de maíz o derivados de los mismos, talco, ácido esteárico o sus sales como materiales transportadores para comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas de gelatina dura. Los materiales transportadores adecuados para las cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas y polioles semisólidos y líquidos (dependiendo de la naturaleza del ingrediente activo, sin embargo, pueden no ser necesarios los transportadores en caso de cápsulas de gelatina blanda). Los materiales transportadores adecuados para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa o azúcar invertido. Los materiales transportadores adecuados para las soluciones para inyección son, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerol y aceites vegetales. Los materiales

transportadores adecuados para los supositorios son, por ejemplo, los aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas y polioles semilíquidos o líquidos. Los materiales transportadores adecuados para las preparaciones tópicas son los glicéridos, glicéridos semisintéticos y sintéticos, aceites hidrogenados, ceras líquidas, parafinas líquidas, alcoholes grasos líquidos, esteroides, polietilenglicoles y derivados de celulosa.

5 Los estabilizantes, conservantes, agentes humectantes y emulsificantes, agentes que mejoran la consistencia, agentes que mejoran el sabor, sales para variar la presión osmótica, sustancias tampón, solubilizantes, colorantes, agentes enmascarantes y antioxidantes usuales se deben considerar como adyuvantes farmacéuticos.

10 La dosificación de los compuestos de fórmula (I) puede variar dentro de amplios límites dependiendo de la enfermedad a tratar, la edad y la condición individual del paciente y la vía de administración, y por supuesto se ajustará a las necesidades individuales en cada caso particular. Para pacientes adultos se considerará una dosis diaria de alrededor de 1 a 1000 mg, especialmente alrededor de 1 a 300 mg. Dependiendo de la gravedad de la enfermedad y el perfil farmacocinético preciso, el compuesto puede administrarse con uno o varias unidades de dosificación diarias, por ejemplo en 1 a 3 unidades de dosificación.

15 Las preparaciones farmacéuticas contienen conveniente-mente alrededor de 1-500 mg, preferiblemente 1-100 mg, de un compuesto de fórmula (I).

20 Los siguientes Ejemplos sirven para ilustrar la presente invención en más detalle. Éstos, sin embargo, no pretenden limitar su alcance en ningún modo.

Ejemplos

25 Abreviaturas:

AcOH = Ácido acético, BOC = t-Butiloxicarbonilo, BuLi = Butillitio, CDI= 1,1-carbonildiimidazol, CH₂Cl₂ = diclorometano, DCE = 1,2-dicloroetano, DIBALH = hidruro de di-*i*-butilaluminio, DCC = N,N'-Diciclohexilcarbodiimida, DMA = N,N-Dimetilacetamida, DMAP = 4-Dimetilaminopiridina, DMF = N,N-Dimetilformamida, EDCl = Clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida, EtOAc = Acetato de etilo, EtOH = Etanol, Et₂O = Éter de dietilo, Et₃N = Trietilamina, Eq = Equivalentes, HATU = hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio, HOBT = 1-Hidroxibenzotriazol, base de Huenig = iPr₂NEt = N-Etil-diisopropilamina, LAH = hidruro de litio aluminio, LDA = diisopropilamida de litio, LiBH₄ = borohidruro de litio, MeOH = Metanol, NaI = yoduro sódico, Red-Al = hidruro de sodio bis(2-metoxietoxi)aluminio, TA = temperatura ambiente, TBDMSCl = Cloruro de t-Butildimetilsililo, TFA = Ácido trifluoroacético, THF = Tetrahidrofurano, quant = cuantitativo.

35 Comentarios generales

Todas las reacciones se realizaron bajo argón.

Intermedio 1

40 Ácido 2-(3-hexil-fenil)-5-yodo-3-metil-3H-imidazol-4-carboxílico

A) 3-Hex-1-inil-benzaldehído

Una solución de 10,0 g (54,05 mmol) de 3-bromo-benzaldehído en 150 ml de piperidina se trató a TA con 1,029 g (5,40 mmol) de yoduro de cobre (I) y 6,246 g (5,40 mmol) de tetraquis-(trifenilfosfina)-paladio y la mezcla se calentó entonces a 60 °C. Tras 10 min., una solución de 9,30 ml = 6,66 g (81,07 mmol) de hex-1-ina en 150 ml de piperidina se añadió gota a gota durante 1 hora. Tras 30 min., la temperatura del baño de aceite se aumentó de forma continuada hasta 80 °C. La mezcla de reacción se agitó entonces a 80°C durante 15 horas y se enfrió posteriormente a TA. El solvente se evaporó y el residuo se vertió en hielo picado, se acidificó con HCl (37%) a pH 2-3 y se extrajo dos veces con EtOAc; las fases orgánicas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida en columna (n-heptano/ EtOAc 1:0 hasta 97:3) para proporcionar 8,78 g (87%) del compuesto del título como un aceite de color amarillo. EM: 186,2 (M⁺).

B) 2-(3-Hex-1-inil-fenil)-1H-imidazol

Una solución de 8,60 g (46,17 mmol) de 3-hex-1-inil-benzaldehído en 200 ml de MeOH se trató con 60,47 ml = 55,02 g (392,5 mmol) de hidróxido de amonio (25% en agua) y se enfrió hasta 0 °C. Después, se añadió 34,29 ml = 43,55 g (300 mmol) de solución de glioxal (40% en agua) a esta mezcla gota a gota entre 0°C y 8 °C. Después, la reacción se mantuvo a 0°C durante 68 horas y posteriormente se vertió en hielo picado y se extrajo cuatro veces con EtOAc; las fases orgánicas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida en columna (CH₂Cl₂/ MeOH 1:0 hasta 96:4) para proporcionar 5,33 g (51%) del compuesto del título como un sólido de color marrón claro. EM: 225,2 (M⁺).

C) 2-(3-Hexil-fenil)-1H-imidazol

Una solución de 6,15 g (27,4 mmol) de 2-(3-hex-1-inil-fenil)-1H-imidazol en 140 ml de MeOH se trató con 1,46 g (1,4 mmol) de Pd-C (10%) y se hidrogenó con H₂ (1 bar) a TA durante 1 hora. Tras eliminar el catalizador mediante filtración, el solvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida en columna (CH₂Cl₂/ MeOH 1:0 hasta 98:2) para proporcionar 5,92 g (95%) del compuesto del título como un sólido de color marrón claro. EM:

229,2 (MH⁺).

D) 2-(3-Hexil-fenil)-4,5-diyodo-1H-imidazol

Una solución de 5,60 g (24,52 mmol) de 2-(3-hexil-fenil)-1H-imidazol en 250 ml de MeOH o EtOH se trató con 8,265 g (26,24 mmol) de sulfato de plata, seguido de la adición de 13,072 g (51,5 mmol) de yoduro en pequeñas porciones entre 22°C y 25 °C. Tras 1 hora, se añadió aproximadamente 6 ml de solución de tiosulfato sódico (0,1 molar en agua), hasta que el color de la mezcla de reacción se cambió desde marrón oscuro hasta amarillo. La mezcla se vertió entonces en hielo picado y se extrajo dos veces con EtOAc; las fases orgánicas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida en columna (CH₂Cl₂) para proporcionar 8,45 g (72%) del compuesto del título como un sólido de color amarillo claro. EM: 480,9 (MH⁺).

E) 2-(3-Hexil-fenil)-4,5-diyodo-1-metil-1H-imidazol

Una solución de 8,45 g (17,6 mmol) de 2-(3-hexil-fenil)-4,5-diyodo-1H-imidazol en 150 ml de DMF se trató a 0°C con 0,806 g (18,5 mmol) de hidruro de sodio (dispersión del 55% en aceite mineral); 15 min. después, una solución de 1,52 ml = 3,47 g (24,2 mmol) de yodometano en 25 ml de DMF se añadió gota a gota a 0 °C. Tras 2 horas, la mezcla de reacción se vertió en hielo picado y se extrajo dos veces con EtOAc; las fases orgánicas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida en columna (n-heptano/ EtOAc 1:0 hasta 4:1) para proporcionar 7,52 g (87%) del compuesto del título como un aceite de color rojo claro. EM: 495,1 (MH⁺).

F) Ácido 2-(3-hexil-fenil)-5-yodo-3-metil-3H-imidazol-4-carboxílico

Una solución de 7,27 g (14,7 mmol) de 2-(3-hexil-fenil)-4,5-diyodo-1-metil-1H-imidazol en 150 ml de THF se enfrió hasta - 75 °C; Después, se añadió 11,95 ml (19,1 mmol) de una solución de n-butil litio (1,6 molar en n-hexano) gota a gota por debajo de - 70 °C. 30 min. después, la mezcla de reacción se trató con un exceso de dióxido de carbono sólido y posteriormente se calentó hasta TA. Se vertió entonces en hielo picado y se extrajo dos veces con EtOAc; las fases orgánicas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida en columna (CH₂Cl₂/ MeOH 1:0 hasta 4:1) para proporcionar 2,97 g (49%) del compuesto del título como un aceite de color rojo claro. EM: 411,2 ([M-H]).

Intermedio 2

Diclorhidrato de ((R)-1-piperidin-4-il-pirrolidin-2-il)-metanol

A) 4-((R)-2-Hidroximetil-pirrolidin-1-il)-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

Una solución de 5,98 g (30,0 mmol) de 4-oxo-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo y 3,55 ml = 3,64 g (36,0 mmol) de (R)-(-)-pirrolidin-2-il-metanol en 60,0 ml de EtOH se trató con 60,0 ml de 1,2-dicloroetano, seguido por 4,50 ml (36 mmol) de complejo de borano-piridina (8 molar). Después, se añadió a esta solución 4,46 ml = 4,68 g (78,0 mmol) de ácido acético. Tras agitar a TA durante 16 horas, la mezcla de reacción se vertió en hielo picado; Después, el pH se ajustó a 9-10 con solución de carbonato sódico y la mezcla se extrajo dos veces con EtOAc; las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida en columna (CH₂Cl₂/ MeOH 1:0 hasta 8:2) para proporcionar 7,69 g (90%) del compuesto del título como un aceite de color amarillo claro. EM: 285,1 (MH⁺).

B) Diclorhidrato de ((R)-1-piperidin-4-il-pirrolidin-2-il)-metanol

Una solución de 8,80 g (30,9 mmol) de 4-((R)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo en 200 ml de EtOH se trató a TA con 15,5 ml (62,0 mmol) de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (4 molar) y la mezcla se calentó hasta 100 °C. Tras dos horas, los solventes se evaporaron y el residuo se re-cristalizó a partir de MeOH/ MeCN y Et₂O para proporcionar 6,53 g (82%) del compuesto del título como un sólido de color blanquecino. EM: 185,1 (MH⁺).

Intermedio 3

1-Ciclopropilmetil-4,5-diyodo-2-(3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol

Una suspensión de 3,712 g (8,0 mmol) de 4,5-diyodo-2-(3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol (preparado en analogía a los procedimientos descritos para los intermedios 1B y 1D mediante i) transformación de 3-trifluorometil-benzaldehído en 2-(3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol; ii) yodación de 2-(3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol para proporcionar 4,5-diyodo-2-(3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol), se trataron 0,266 g (1,6 mmol) de yoduro potásico y 3,317 g (24 mmol) de carbonato potásico en 50 ml de DMF a TA con 0,95 ml = 1,35 g (10,0 mmol) de 1-(bromometil)ciclopropano; entonces la mezcla de reacción se calentó hasta 120 °C. Tras 3 horas, se vertió en hielo picado y se extrajo dos veces con EtOAc; las fases orgánicas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida en columna (n-heptano/ EtOAc 1:0 hasta 4:1) para proporcionar 2,63 g (63%) del compuesto del título como un aceite de color rojo claro. EM: 518,7 (MH⁺).

Intermedio 4

1-Ciclopropil-4,5-diyodo-2-(3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol

A) 1-Ciclopropil-2-(3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol

Se añadieron 8,17 ml = 6,62 g (113,6 mmol) de ciclopropilamina y 8,90 g (113,6 mmol) de acetato de amonio a una

solución de 6,80 g (37,9 mmol) de 3-(trifluoro-metil)benzaldehído en 60 ml de MeOH y la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C. Mientras se agitaba, se añadió 9,59 ml = 16,49 g (113,6 mmol) de solución de glioxal (40% en agua) y después la reacción se calentó hasta 50 °C. Tras enfriar hasta TA, los solventes se evaporaron y el residuo se disolvió en agua y Et₂O. La mezcla de reacción se extrajo tres veces con Et₂O; las fases orgánicas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida en columna (CH₂Cl₂) para proporcionar 1,96 g (21%) del compuesto del título como un aceite de color rojo claro. EM: 253,1 (MH⁺).

B) 1-Ciclopropil-4,5-diiodo-2-(3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol

Una solución de 2,45 g (9,71 mmol) de 1-ciclopropil-2-(3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol en 100 ml de EtOH se trató con 3,27 g (10,39 mmol) de sulfato de plata, seguido de la adición de 5,18 g (20,4 mmol) de yoduro en pequeñas porciones entre 22°C y 25 °C. Tras 3 horas, se añadieron aproximadamente 12 ml de solución de tiosulfato sódico (0,1 molar en agua), hasta que el color de la mezcla de reacción cambió desde marrón oscuro hasta amarillo. La mezcla se vertió entonces en hielo picado y se extrajo tres veces con EtOAc; las fases orgánicas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida en columna (n-heptano/ EtOAc 9:1 hasta 85:5) para proporcionar 1,96 g (40%) del compuesto del título como un aceite incoloro. EM: 504,9 (MH⁺).

Intermedio 5

4,5-Dibromo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-imidazol

A una suspensión de 9,40 g (41,2 mmol) de 2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-imidazol (ejemplo 19) en 300 ml de CHCl₃ se añadió una solución de 4,23 ml = 13,17 g (82,4 mmol) de bromo en CHCl₃ (100 ml). Tras agitar a TA durante 3 horas, la mezcla de reacción se vertió en hielo picado y las fases se separaron. La fase orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida en columna (CH₂Cl₂) para proporcionar 7,60 g (48%) del compuesto del título como un sólido amorfo incoloro. EM: 384,8 (MH⁺, 2Br, pico de masa más pequeño).

Intermedio 6

Benzoato de (S)-1-piperidin-4-il-pirrolidin-2-ilmetilo

A) 4-((S)-2-Hidroximetil-pirrolidin-1-il)-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

Una solución de 10,0 g (50,2 mmol) de 4-oxo-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo y 6,00 ml = 6,15 g (60,2 mmol) de (S)-(-)-pirrolidin-2-il-metanol en 100,0 ml de EtOH se trató con 100,0 ml de 1,2-dicloroetano, seguido por 7,53 ml (60,2 mmol) de complejo borano-piridina (8 molar). Después, se añadió a esta solución 7,46 ml = 7,84 g (130,5 mmol) de ácido acético. Tras agitar a TA durante 16 horas, la mezcla de reacción se vertió en hielo picado; Después, el pH se ajustó a 9-10 con solución de carbonato sódico y la mezcla se extrajo dos veces con EtOAc; las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida en columna (CH₂Cl₂/MeOH 1:0 hasta 9:1) para proporcionar 10,4 g (73%) del compuesto del título como un aceite de color amarillo claro. EM: 285,1 (MH⁺).

B) 4-((S)-2-Benzoiloximetil-pirrolidin-1-il)-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

Se disolvió 3,35 g (11,8 mmol) de 4-((S)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo en 55 ml de THF a TA y se trató con 0,57 g (13,0 mmol) de hidruro de sodio (55% en aceite mineral). Se añadió 1,68 ml = 2,03 g (14,1 mmol) de cloruro de benzoilo gota a gota y la agitación continuó durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió entonces en hielo picado y se extrajo tres veces con EtOAc; las fases orgánicas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida en columna (CH₂Cl₂/ MeOH 1:0 hasta 95:5) para proporcionar 2,80 g (61%) del compuesto del título como un aceite de color amarillo. EM: 389,3 (MH⁺).

C) Benzoato de (S)-1-piperidin-4-il-pirrolidin-2-ilmetilo

A una solución de 2,78 g (7,2 mmol) de 4-((S)-2-benzoiloximetil-pirrolidin-1-il)-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo en 80 ml de CH₂Cl₂ se le añadió 5,83 ml de TFA (90% en agua) gota a gota. Tras 16 horas, la mezcla de reacción se vertió en hielo picado; Después, el pH se ajustó a 9-10 con solución de carbonato sódico y la mezcla se extrajo tres veces con CH₂Cl₂; las fases orgánicas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida en columna [CH₂Cl₂ (sat. con NH₃) y MeOH 1:0 hasta 9:1] para proporcionar 1,96 g (95%) del compuesto del título como un aceite de color amarillo. EM: 289,1 (MH⁺).

Intermedio 7

Ácido 3-ciclopropil-5-metil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-3H-imidazol-4-carboxílico

A) Ciclopropilamino-acetato de etilo

A una solución de 10 g (0,18 mol) de ciclopropilamina en 50 ml de EtOH se añadió 7 g (0,04 mol) de bromoacetato de etilo y la reacción se agitó durante 1h. La reacción se evaporó entonces hasta la sequedad, se redisolvió en CH₂Cl₂ se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico y se concentró para proporcionar 6 g (cuant.) del compuesto del título como un aceite incoloro. EM: 144,1 (MH⁺).

B) [Ciclopropil-(4-trifluorometoxi-benzoil)-amino]-acetato de etilo

A una solución vigorosamente agitada de 4,9 g (34 mmol) de ciclopropilamino-acetato de etilo en 50 ml de CH₂Cl₂ y se añadió 25 ml de hidrogenocarbonato sódico saturado a una solución de 8,4 g (37 mmol) de cloruro de 4-(trifluorometoxi)benzoilo en 10 ml de CH₂Cl₂ y la reacción se agitó durante 1h. La fase orgánica se separó entonces, se secó con sulfato sódico y se concentró. La purificación mediante cromatografía rápida en columna [n-heptano/EtOAc 1:9 hasta 3:7] proporcionó 8,9 g (80%) del compuesto del título como un aceite incoloro. EM: 332,1 (MH⁺).

C) 2-[Ciclopropil-(4-trifluorometoxi-benzoil)-amino]-3-oxo-butirato de etilo

A una solución de 6,6 ml (1 M en THF, 7 mmol) de hexametildisililazida de litio se enfrió a -78°C bajo Ar, se le añadió por goteo, una solución de 2,0 g (6 mmol) de [ciclopropil-(4-trifluorometoxi-benzoil)-amino]-acetato de etilo en 10 ml de THF. La mezcla se agitó durante 1 h antes de añadir 0,7 g de anhídrido acético y la mezcla se dejó alcanzar la temperatura ambiente. Tras 2 h la reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con solución saturada de cloruro de amonio, la fase orgánica se secó con sulfato sódico y se concentró. La purificación mediante cromatografía rápida en columna [n-heptano/ EtOAc 1:9 hasta 3:7] proporcionó 0,3 g (13%) del compuesto del título como un aceite incoloro. EM: 374,2 (MH⁺).

D) 3-Ciclopropil-5-metil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-3H-imidazol-4-carboxilato de etilo

A 0,15 g (0,4 mmol) de 2-[ciclopropil-(4-trifluoro-metoxi-benzoil)-amino]-3-oxo-butirato de etilo en 5 ml de MeOH se le añadió 0,2 g (1,5 mmol) de trifluoroacetato de amonio. El MeOH se evaporó y el residuo se calentó hasta 110°C durante 4 h. El residuo enfriado se repartió entre solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y CH₂Cl₂. La fase orgánica se secó con sulfato sódico y se concentró. La purificación mediante cromatografía rápida en columna [n-heptano/ EtOAc 3:7 hasta 1:1] proporcionó 0,1 g (73%) del compuesto del título como un sólido incoloro. EM: 355,2 (MH⁺).

E) Ácido 3-ciclopropil-5-metil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-3H-imidazol-4-carboxílico

A 0,1 g (0,3 mmol) de 3-ciclopropil-5-metil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-3H-imidazol-4-carboxilato de etilo en 3 ml de EtOH se añadieron 61 microlitros de solución de hidróxido sódico 6 M (0,4 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 6 h. El solvente se evaporó entonces, se añadió solución de ácido clorhídrico 1M y el precipitado resultante se aisló por filtración, proporcionando 0,06 g (62%) del compuesto del título como un sólido de color blanco. EM: 327,1 (MH⁺).

Intermedio 8**Sal sódica del ácido 3-ciclopropil-5-piridin-3-il-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-3H-imidazol-4-carboxílico****A) 2-[Ciclopropil-(4-trifluorometoxi-benzoil)-amino]-3-oxo-3-piridin-3-il-propionato de etilo**

A una solución de 12,7 ml (1 M en THF, 13 mmol) de hexametildisililazida de litio enfriada a -78°C bajo Ar se le añadió por goteo una solución de 3,8 g (12 mmol) de [ciclopropil-(4-trifluorometoxi-benzoil)-amino]-acetato de etilo (intermedio 7B) en 20 ml de THF. La mezcla se llevó a -30°C y se agitó durante 1 h. De forma separada, se añadió 0,6 g (5 mmol) de ácido nicotínico a 0,8 g (5 mmol) de 1,1-carbonil diimidazol en 10 ml de CH₂Cl₂ y la mezcla se agitó durante 1 h tras dicho tiempo se concentró hasta la sequedad. El residuo crudo se redisolvió en 10 ml de THF bajo Ar y se enfrió a -30 °C. La solución de enolato del intermedio 7B (descrito anteriormente) se añadió entonces mediante cánula a la solución bruta de imidazolida y la mezcla se dejó alcanzar la temperatura ambiente. Tras 2 h la reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con solución saturada de cloruro de amonio, la fase orgánica se secó con sulfato sódico y se concentró. La purificación mediante cromatografía rápida en columna [n-heptano/ EtOAc 1:1] proporcionó 1,2 g (58%) del compuesto del título como un aceite de color naranja. EM: 437,2 (MH⁺).

B) 3-Ciclopropil-5-piridin-3-il-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-3H-imidazol-4-carboxilato de etilo

A 1,2 g (3 mmol) de 2-[ciclopropil-(4-trifluorometoxi-benzoil)-amino]-3-oxo-3-piridin-3-il-propionato de etilo en 10 ml de EtOH se le añadió 1,4 g (11 mmol) de trifluoroacetato de amonio. El EtOH se evaporó y el residuo se calentó a 110°C durante 4 h. El residuo enfriado se repartió entre solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y CH₂Cl₂. La fase orgánica se secó con sulfato sódico y se concentró. La purificación mediante cromatografía rápida en columna [n-heptano/ EtOAc 3:7 hasta 1:1] proporcionó 0,9 g (80%) del compuesto del título como un sólido incoloro. EM: 418,2 (MH⁺).

C) Sal sódica del ácido 3-ciclopropil-5-piridin-3-il-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-3H-imidazol-4-carboxílico

A 0,9 g (2 mmol) de 3-ciclopropil-5-piridin-3-il-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-3H-imidazol-4-carboxilato de etilo en 5 ml de EtOH se le añadió 0,4 ml de una solución de hidróxido sódico 6 M (2 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 6 h. El solvente se evaporó entonces, proporcionando 1,0 g (cuant.) del compuesto del título como un sólido de color blanco. EM: 390,1 (MH⁺).

Intermedio 9**Ácido 3-ciclopropil-5-(6-hidroxi-piridin-3-il)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-3H-imidazol-4-carboxílico****A) 3-(6-Benciloxi-piridin-3-il)-2-[ciclopropil-(4-trifluorometoxi-benzoil)-amino]-3-oxo-propionato de etilo**

El compuesto del título, un aceite incoloro (1,5 g, 62%), se preparó en analogía al intermedio 8A mediante reacción de [ciclopropil-(4-trifluorometoxi-benzoil)-amino]-acetato de etilo (intermedio 7B) con ácido 6-(Benciloxi)nicotínico. EM: 543,2 (MH⁺).

5 **B) 3-Ciclopropil-5-(6-hidroxi-piridin-3-il)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-3H-imidazol-4-carboxilato de etilo**

A 1,4 g (3 mmol) de 3-(6-Benciloxi-piridin-3-il)-2-[ciclopropil-(4-trifluorometoxi-benzoil)-amino]-3-oxo-propionato de etilo en 5 ml de EtOH se le añadió 1,4 g (10 mmol) de trifluoroacetato de amonio. El EtOH se evaporó y el residuo se calentó a 110°C durante 16 h. El residuo enfriado se repartió entre solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y CH₂Cl₂. La fase orgánica se secó con sulfato sódico y se concentró. El residuo bruto se redisolvió en 10 ml de EtOH, se añadió una espátula generosa de paladio al 10% sobre carbón activado, y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 1 h. La mezcla se filtró entonces sobre Hyflo y se concentró. La purificación mediante cromatografía rápida en columna [MeOH/ EtOAc 4:96 hasta 1:9] proporcionó 0,8 g (70%) del compuesto del título como un sólido incoloro. EM: 434,2 (MH⁺).

15 **C) Ácido 3-ciclopropil-5-(6-hidroxi-piridin-3-il)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-3H-imidazol-4-carboxílico**

A 0,8 g (1,8 mmol) de 3-ciclopropil-5-(6-hidroxi-piridin-3-il)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-3H-imidazol-4-carboxilato de etilo en 3 ml de EtOH se le añadió 0,6 ml de solución de hidróxido sódico 6 M (3,8 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 16 h. El solvente se evaporó entonces, se añadió una solución de ácido clorhídrico 1M y el precipitado resultante se aisló mediante filtración, proporcionando 0,7 g (94%) del compuesto del título como un sólido de color blanco. EM: 406,1 (MH⁺).

Intermedio 10

Sal sódica del ácido 3-ciclopropil-5-(2-metilsulfanil-pirimidin-5-il)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-3H-imidazol-4-carboxílico

25 **A) 2-[Ciclopropil-(4-trifluorometoxi-benzoil)-amino]-3-(2-metilsulfanil-pirimidin-5-il)-3-oxo-propionato de etilo**

El compuesto del título, un aceite incoloro (0,7 g, 32%), se preparó en analogía al intermedio 8A mediante reacción de [ciclopropil-(4-trifluorometoxi-benzoil)-amino]-acetato de etilo (intermedio 7B) con ácido 2-metilsulfanil-pirimidina-5-carboxílico (Arukwe, J.; Undheim, K. *Acta Chem. Scand. Ser. B*; 1986; 764-767). EM: 484,2 (MH⁺).

30 **B) 3-Ciclopropil-5-(2-metilsulfanil-pirimidin-5-il)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-3H-imidazol-4-carboxilato de etilo**

El compuesto del título se preparó a partir de 2-[ciclopropil-(4-trifluorometoxi-benzoil)-amino]-3-(2-metilsulfanil-pirimidin-5-il)-3-oxo-propionato de etilo en analogía directa al intermedio 8B, mediante reacción con trifluoroacetato de amonio. EM: 465,1 (MH⁺).

35 **C) Sal sódica del ácido 3-ciclopropil-5-(2-metilsulfanil-pirimidin-5-il)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-3H-imidazol-4-carboxílico**

El compuesto del título se preparó a partir de 3-ciclopropil-5-(2-metilsulfanil-pirimidin-5-il)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-3H-imidazol-4-carboxilato de etilo en analogía al ejemplo 8C. EM: 437,1 (MH⁺).

40 **Intermedio 11**

[3-Ciclopropil-5-(6-dibencilamino-piridin-3-il)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-3H-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il)-metanona

45 **A) 2-[Ciclopropil-(4-trifluorometoxi-benzoil)-amino]-3-(6-dibencilamino-piridin-3-il)-3-oxo-propionato de etilo**

El compuesto del título, un aceite incoloro (0,7 g, 32%), se preparó en analogía al intermedio 8A mediante reacción de [ciclopropil-(4-trifluorometoxi-benzoil)-amino]-acetato de etilo (intermedio 7B) con ácido 6-dibencilamino-nicotínico (Aminopiridines. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho* (1979), JP54041881). EM: 632,3 (MH⁺).

50 **B) 3-Ciclopropil-5-(6-dibencilamino-piridin-3-il)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-3H-imidazol-4-carboxilato de etilo**

El compuesto del título se preparó a partir de 2-[ciclopropil-(4-trifluorometoxi-benzoil)-amino]-3-(6-dibencilamino-piridin-3-il)-3-oxo-propionato de etilo en analogía directa al intermedio 8B, mediante reacción con trifluoroacetato de amonio. EM: 613,2 (MH⁺).

55 **C) Sal sódica del ácido 3-ciclopropil-5-(6-dibencilamino-piridin-3-il)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-3H-imidazol-4-carboxílico**

El compuesto del título se preparó a partir de 3-ciclopropil-5-(6-dibencilamino-piridin-3-il)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-3H-imidazol-4-carboxilato de etilo en analogía al procedimiento descrito para el intermedio 8C. EM: 585,2 (MH⁺).

60 **D) [3-Ciclopropil-5-(6-dibencilamino-piridin-3-il)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-3H-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il)-metanona**

A una solución de 0,12 g (0,2 mmol) de la sal sódica del ácido 3-ciclopropil-5-(6-dibencilamino-piridin-3-il)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-3H-imidazol-4-carboxílico y 0,03 g (0,2 mmol) de 4-pirrolidin-1-il-piperidina en 1 ml de DMF se añadió 83 microlitros (0,6 mmol) de trietilamina y 0,08 g (0,2 mmol) de HATU. La mezcla se agitó durante 1 h tras dicho tiempo se evaporó hasta la sequedad, el residuo se repartió entre CH₂Cl₂ y solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, la fase orgánica se secó con sulfato sódico y se concentró. La purificación mediante cromatografía rápida en columna [MeOH/ CH₂Cl₂ 5:95] proporcionó 0,1 g (79%) del compuesto del título como un

sólido incoloro. EM: 721,3 (MH⁺).

Intermedio 12

[5-(1-Bencil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-3-ciclopropil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-3H-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona

A) 1-Bencil-1H-[1,2,4]triazol-3-carboxilato de etilo

A 1,3 g (10 mmol) de metil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato en 15 ml de DMF se le añadió 2,8 g (20 mmol) de carbonato potásico y 1,9 g (11 mmol) de bromuro de bencilo. La mezcla se agitó durante 16 h tras dicho tiempo se filtró y se evaporó hasta la sequedad. La purificación mediante cromatografía rápida en columna [n-heptano/ EtOAc 1:2] proporcionó 1,2 g (55%) del compuesto del título como un sólido incoloro. EM: 218,0 (MH⁺).

B) Ácido 1-bencil-1H-[1,2,4]triazol-3-carboxílico

A 1,2 g (6 mmol) de 1-bencil-1H-[1,2,4]triazol-3-carboxilato de etilo en 10 ml de EtOH se le añadió 1,4 ml (8 mmol) de solución 6 M de hidróxido sódico. La mezcla se agitó durante 16 h tras dicho tiempo se concentró; Después, se añadió una solución de ácido clorhídrico 1 M y el precipitado resultante se filtró proporcionando 1,1 g (99%) del compuesto del título. EM: 204,1 (MH⁺).

C) 3-(1-Bencil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-2-[ciclopropil-(4-trifluorometoxi-benzoil)-amino]-3-oxo-propionato de etilo

El compuesto del título, un aceite incoloro (1,1 g, 50%), se preparó en analogía al intermedio 8A mediante reacción de [ciclopropil-(4-trifluorometoxi-benzoil)-amino]-acetato de etilo (intermedio 7B) con ácido 1-bencil-1H-[1,2,4]triazol-3-carboxílico. EM: 517,2 (MH⁺).

D) 5-(1-Bencil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-3-ciclopropil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-3H-imidazol-4-carboxilato de etilo

El compuesto del título se preparó a partir de 3-(1-bencil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-2-[ciclopropil-(4-trifluorometoxi-benzoil)-amino]-3-oxo-propionato de etilo en analogía directa al intermedio 8B, mediante reacción con trifluoroacetato de amonio. EM: 498,2 (MH⁺).

E) Ácido 5-(1-bencil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-3-ciclopropil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-3H-imidazol-4-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir de 5-(1-bencil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-3-ciclopropil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-3H-imidazol-4-carboxilato de etilo en analogía al intermedio 9C. EM: 468,2 (M-H⁻).

F) [5-(1-Bencil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-3-ciclopropil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-3H-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 5-(1-bencil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-3-ciclopropil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-3H-imidazol-4-carboxílico en analogía al intermedio 11D. EM: 606,2 (MH⁺).

Intermedio 13

[5-(1-Bencil-1H-pirazol-4-il)-3-ciclopropil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-3H-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona

A) 3-(1-Bencil-1H-pirazol-4-il)-2-[ciclopropil-(4-trifluorometoxi-benzoil)-amino]-3-oxo-propionato de etilo

El compuesto del título, un aceite incoloro (0,9 g, 41%), se preparó en analogía al intermedio 8A mediante reacción de [ciclopropil-(4-trifluorometoxi-benzoil)-amino]-acetato de etilo (intermedio 7B) con ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico (Kalla R. V.; Elzein E.; Perry T.; Li X.; Palle V.; Varkhedkar V.; Gimbel A.; Maa T.; Zeng D.; Zablocki J. *Journal of Medicinal Chemistry* (2006), 49(12), 3682-92). EM: 516,1 (MH⁺).

B) 5-(1-Bencil-1H-pirazol-4-il)-3-ciclopropil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-3H-imidazol-4-carboxilato de etilo

El compuesto del título se preparó a partir de 3-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-2-[ciclopropil-(4-trifluorometoxi-benzoil)-amino]-3-oxo-propionato de etilo en analogía directa al intermedio 8B, mediante reacción con trifluoroacetato de amonio. EM: 497,2 (MH⁺).

C) Ácido 5-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-3-ciclopropil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-3H-imidazol-4-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir de 5-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-3-ciclopropil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-3H-imidazol-4-carboxilato de etilo en analogía al intermedio 9C. EM: 469,1 (MH⁺).

D) 5-(1-Bencil-1H-pirazol-4-il)-3-ciclopropil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-3H-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 5-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-3-ciclopropil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-3H-imidazol-4-carboxílico en analogía al intermedio 11D. EM: 605,3 (MH⁺).

Intermedio 14

[5-(1-Bencil-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-3-ciclopropil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-3H-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona

A) Ácido 1-bencil-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir de 1-bencil-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxilato de metilo (Kacprzak, K. *Synlett* (2005), (6), 943-946) en analogía al intermedio 12B. EM: 204,1 (MH⁺).

B) 3-(1-Bencil-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-2-[ciclopropil-(4-trifluorometoxi-benzoil)-amino]-3-oxo-propionato de etilo

El compuesto del título, un aceite incoloro (0,6 g, 27%), se preparó en analogía al intermedio 8A mediante reacción de [ciclopropil-(4-trifluorometoxi-benzoil)-amino]-acetato de etilo (intermedio 7B) con ácido 1-bencil-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico. EM: 517,1 (MH⁺).

C) 5-(1-Bencil-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-3-ciclopropil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-3H-imidazol-4-carboxilato de etilo

El compuesto del título se preparó a partir de 3-(1-bencil-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-2-[ciclopropil-(4-trifluorometoxi-benzoil)-amino]-3-oxo-propionato de etilo en analogía directa al intermedio 8B, mediante reacción con trifluoroacetato de amonio. EM: 498,1 (MH⁺).

D) Ácido 5-(1-bencil-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-3-ciclopropil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-3H-imidazol-4-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir de 5-(1-bencil-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-3-ciclopropil-2-(4-trifluoro-metoxi-fenil)-3H-imidazol-4-carboxilato de etilo en analogía al intermedio 9C. EM: 470,1 (MH⁺).

E) [5-(1-Bencil-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-3-ciclopropil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-3H-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il)-metanona

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 5-(1-bencil-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-3-ciclopropil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-3H-imidazol-4-carboxílico en analogía al intermedio 11D. EM: 606,2 (MH⁺).

Intermedio 15**Ácido 3-ciclopropil-5-metil-2-(3-morfolin-4-il-5-trifluorometil-fenil)-3H-imidazol-4-carboxílico****A) (terc-butoxicarbonil-ciclopropil-amino)-acetato de etilo**

A 5,5 g (38 mmol) de ciclopropilamino-acetato de etilo (intermedio 7A) en 50 ml de CH₂Cl₂ se le añadió 8,0 g (38 mmol) de anhídrido de Boc y la mezcla se agitó durante 1 h. La evaporación del solvente y la purificación mediante filtración a través de un tapón de gel de sílice (eluyente EtOAc/ n-heptano 1:1) proporcionó 8,8 g (94%) del compuesto del título como un aceite incoloro. EM: 244,1 (MH⁺).

B) 2-(terc-Butoxicarbonil-ciclopropil-amino)-3-oxo-butirato de etilo

A una solución de 63 ml (1 M en THF, 63 mmol) de hexametildisililazida de litio enfriada a -78°C bajo Ar se le añadió por goteo una solución de 7,3 g (30 mmol) de (terc-butoxicarbonil-ciclopropil-amino)-acetato de etilo en 10 ml de THF. La mezcla se llevó a -40°C y se agitó durante 1 h. Se le añadió entonces 2,3 ml (30 mmol) de cloruro de acetilo y la mezcla se dejó alcanzar temperatura ambiente durante 1 h tras dicho tiempo la reacción se paró mediante adición de una solución al 10% de ácido cítrico. La mezcla se extrajo entonces con EtOAc, se secó con sulfato sódico y se concentró. La purificación mediante cromatografía rápida en columna [n-heptano/ EtOAc 1:9 hasta 2:8] proporcionó 5,8 g (67%) del compuesto del título como un aceite incoloro, parcialmente contaminado con el material de partida. EM: 286,1 (MH⁺).

C) Sal de clorhidrato de 2-ciclopropilamino-3-oxo-butirato de etilo

A 6,4 g (23 mmol) de 2-(terc-butoxicarbonil-ciclo-propil-amino)-3-oxo-butirato de etilo se le añadió 10 ml de ácido clorhídrico 4M en dioxano y la mezcla se agitó durante 2 h. Se añadió entonces éter dietílico y 3,5 g (70%) de producto se aisló mediante filtración. EM: 186,0 (MH⁺).

D) Ácido 3-morfolin-4-il-5-trifluorometil-benzoico

El compuesto del título se preparó a partir de 3-morfolin-4-il-5-trifluorometil-benzoato de etilo (Belfield, A. J.; Brown, G. R.; Foubister, A. J.; Ratcliffe, P. D. *Tetrahedron* (1999), 55(46), 13285-13300) en analogía al intermedio 12B. EM: 274,0 (M-H⁻).

E) 3-Ciclopropil-5-metil-2-(3-morfolin-4-il-5-trifluoro-metil-fenil)-3H-imidazol-4-carboxilato de etilo

A 0,4 g (2 mmol) de sal de clorhidrato de 2-ciclopropil-amino-3-oxo-butirato de etilo, 0,6 g (2 mmol) de ácido 3-morfolin-4-il-5-trifluorometil-benzoico, 0,4 g (2 mmol) de EDCI y 0,3 g (2 mmol) de HOBT se le añadió 2 ml de DMF y 0,6 ml (4 mmol) de trietilamina. La mezcla se agitó durante 3 h tras dicho tiempo el solvente se eliminó mediante evaporación; el residuo se redisolvió entonces en EtOAc, se lavó con 10% de solución de ácido cítrico, solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, se secó con sulfato sódico y se reconcentró para proporcionar 0,8 g (93%) de 2-[ciclopropil-(3-morfolin-4-il-5-trifluorometil-benzoil)-amino]-3-oxo-butirato de etilo bruto. Este material se redisolvió en 5 ml de EtOH y se añadió 1 g (8 mmol) de trifluoroacetato de amonio. El solvente se evaporó y el residuo se calentó a 130°C durante 16 h. El residuo enfriado se repartió entre solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y CH₂Cl₂. La fase orgánica se secó con sulfato sódico y se concentró. La purificación mediante cromatografía rápida en columna [n-heptano/ EtOAc 6:4] proporcionó 0,4 g (55%) del compuesto del título como un sólido incoloro. EM: 424,2 (MH⁺).

F) Ácido 3-ciclopropil-5-metil-2-(3-morfolin-4-il-5-trifluorometil-fenil)-3H-imidazol-4-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir de 3-ciclopropil-5-metil-2-(3-morfolin-4-il-5-trifluorometil-fenil)-3H-imidazol-4-carboxilato de etilo en analogía al intermedio 9C. EM: 396,2 (MH⁺).

Intermedio 16**Ácido 3-ciclopropil-5-furan-2-il-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-3H-imidazol-4-carboxílico****A) 3-Ciclopropil-5-furan-2-il-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-3H-imidazol-4-carboxilato de etilo**

Bajo argón, se añadió gota a gota una solución de 1,071 g (3,23 mmol) de [ciclopropil-(4-trifluorometoxi-benzoil)-amino]-acetato de etilo (intermedio 7B) en 10,0 ml de THF a 3,5 ml de LiHMDS (solución 1M en THF, 3,5 mmol) enfriada a -70 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min. a -70°C y durante 1 hora a -30 °C. Después, se añadió por goteo una solución de 0,167 g (1,28 mmol) de cloruro de furan-2-carbonilo en 10,0 ml de THF a -30°C y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a -30°C y se dejó alcanzar la TA durante 2 horas. La solución marrón se repartió entre una solución sat. de NH₄Cl y EtOAc. Las fases orgánicas se lavaron con salmuera y las fases acuosas se extrajeron con EtOAc. Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc/ n-heptano 1:1) para proporcionar 0,3 g de una mezcla 1:2 de [ciclopropil-(4-trifluorometoxi-benzoil)-amino]-acetato de etilo y 2-[ciclopropil-(4-trifluorometoxi-benzoil)-amino]-3-furan-2-il-3-oxo-propionato de etilo. Esta mezcla (0,30 g, máx. 0,47 mmol) y 0,368 g (2,81 mmol) de trifluoroacetato de amonio se agitó durante 10 min. en 5 ml EtOH a temperatura ambiente; después, el solvente se evaporó y el aceite marrón se calentó a 110°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se repartió entre CH₂Cl₂ y solución sat. de NaHCO₃, la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato magnésico, se evaporaron y se cromatografiaron (gel de sílice, EtOAc/ n-heptano 1:4) para proporcionar 0,098g (49%) del compuesto del título como un polvo blanco. EM: 407,2 (MH⁺).

B) Ácido 3-ciclopropil-5-furan-2-il-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-3H-imidazol-4-carboxílico

Una solución de 0,076 g (1,87 mmol) de 3-ciclopropil-5-furan-2-il-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-3H-imidazol-4-carboxilato de etilo y 0,013 g (5,42 mmol) de LiOH en 4 ml de THF, 2 ml de MeOH y 2 ml de H₂O se agitó a 80°C durante 4,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió entonces a TA, se diluyó con EtOAc y se lavó con solución al 10% de KHSO₄ y salmuera. Las fases acuosas se extrajeron dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 69 mg (96%) del compuesto del título como un polvo blanco. EM: 377,1 (MH⁺).

Intermedio 17**Ácido 5-metoxi-3-metil-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-3H-imidazol-4-carboxílico****A) 5-Bromo-3-metil-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-3H-imidazol-4-carboxilato de metilo**

Una solución agitada de 1,826 g (5,0 mmol) de ácido 5-bromo-3-metil-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-3H-imidazol-4-carboxílico (ejemplo 72) en 20 ml de DMF se trató a TA con 2,073 g (15,0 mmol) de carbonato potásico, seguido de la adición de 0,62 ml = 1,42 g (10,0 mmol) de yodometano. Tras 70 horas, la mezcla de reacción se vertió en hielo picado y se extrajo dos veces con Et₂O; las fases orgánicas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida en columna (n-heptano/ CH₂Cl₂ 1:0 hasta 0:1) para proporcionar 1,77 g (93%) del compuesto del título como un aceite de color amarillo claro. EM: 379,0 (MH⁺, 1Br).

B) [5-Bromo-3-metil-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-3H-imidazol-4-il]-metanol

Una solución de 5,62 ml (5,6 mmol) de hidruro de aluminio litio (1 molar en THF) se añadió lentamente a una solución de 3,55 g (9,4 mmol) de 5-bromo-3-metil-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-3H-imidazol-4-carboxilato de metilo en 100 ml de THF frío hasta -70 °C. La mezcla de reacción se calentó hasta 0°C y tras 30 min. se enfrió hasta -50°C y se hidrolizó con i) EtOAc, ii) H₂O y iii) HCl (1N); tras calentar a TA, se extrajo dos veces con EtOAc; las fases orgánicas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida en columna (n-heptano/ EtOAc 9:1 hasta 1:1) para proporcionar 3,25 g (99%) del compuesto del título como un sólido incoloro. EM: 351,0 (MH⁺, 1Br).

C) 5-Bromo-3-metil-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-3H-imidazol-4-carbaldehído

Una solución de 2,80 g (8,0 mmol) de [5-bromo-3-metil-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-3H-imidazol-4-il]-metanol en 120 ml de EtOAc se trató en pequeñas porciones con 4,85 g (55,8 mmol) de óxido de manganeso (IV); la mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 horas y a 50°C durante 5 horas, se enfrió entonces hasta TA y se filtró (con la ayuda de dicalite) y los solventes se evaporaron para proporcionar 2,813 g (cuant.) del compuesto del título como un aceite incoloro. EM: 349,0 (MH⁺, 1Br).

D) 5-Metoxi-3-metil-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-3H-imidazol-4-carbaldehído

Una solución de 1,00 g (2,9 mmol) de 5-bromo-3-metil-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-3H-imidazol-4-carbaldehído en 25 ml de MeOH se trató con 3,20 ml (17,3 mmol) de solución de metóxido sódico (5,4 molar en MeOH) y después se agitó a reflujo durante 48 horas. Tras enfriar hasta TA, el solvente se evaporó, se le añadió agua fría y EtOAc y la mezcla se extrajo entonces dos veces con EtOAc; las fases orgánicas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida en columna (n-heptano/ EtOAc 4:1 hasta 1:1) para proporcionar 0,926 g (cuant.) del compuesto del título como un sólido de color amarillo claro. EM: 301,1 (MH⁺).

E) 5-Metoxi-3-metil-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-3H-imidazol-4-carboxilato de metilo

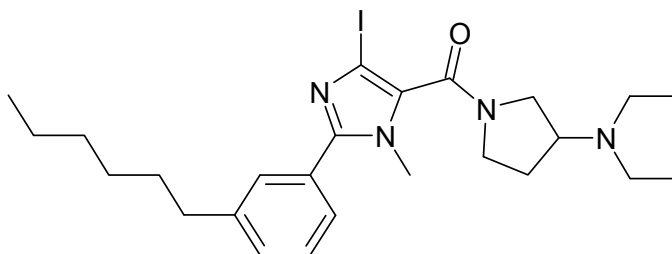
Una solución agitada de 0,300 g (1,0 mmol) de 5-metoxi-3-metil-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-3H-imidazol-4-carbaldehído

en 40 ml de MeOH se trató con 0,25 g (5,0 mmol) de cianuro sódico y 0,09 ml = 0,096 g (1,6 mmol) de AcOH seguido por 2,03 g (21 mmol) de óxido de manganeso (IV). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 8 horas, después se enfrió hasta TA y se filtró; los solventes se eliminaron mediante evaporación y se añadieron agua fría y EtOAc al residuo. La mezcla se extrajo dos veces con EtOAc; las fases orgánicas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida en columna (n-heptano/ EtOAc 9:1 hasta 4:1) para proporcionar 0,29 g de alrededor una mezcla 1:1 de 5-metoxi-3-metil-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-3H-imidazol-4-carbaldehído y 5-metoxi-3-metil-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-3H-imidazol-4-carboxilato de metilo [EM: 331,3 (MH⁺)].

10 **F) Ácido 5-metoxi-3-metil-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-3H-imidazol-4-carboxílico**
Una solución agitada de 0,27 g de una mezcla de 5-metoxi-3-metil-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-3H-imidazol-4-carbaldehído y 5-metoxi-3-metil-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-3H-imidazol-4-carboxilato de metilo (ca. 1:1) en 10 ml de THF/ MeOH 1:1 se trató con 0,49 ml (0,5 mmol) de una solución LiOH (1,0 molar en H₂O) y la mezcla se agitó durante 34 días a TA. Se vertió entonces en hielo picado, se acidificó con HCl (1,0 N) y se extrajo dos veces con MeCl₂; las fases orgánicas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida en columna (CH₂Cl₂/MeOH 1:0 hasta 4:1) para proporcionar 0,056 g (ca. 22% en dos pasos) del compuesto del título, que se utilizó sin más caracterización.

Ejemplo 1

20 **(rac)-(3-Dietilamino-pirrolidin-1-il)-[2-(3-hexil-fenil)-5-yodo-3-metil-3H-imidazol-4-il]-metanona**

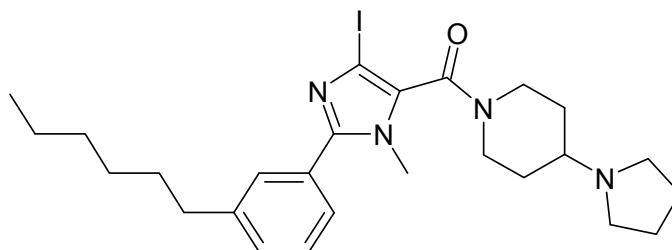


Una solución de 0,41 g (1,0 mmol) de ácido 2-(3-hexil-fenil)-5-yodo-3-metil-3H-imidazol-4-carboxílico (intermedio 1) en 10 ml de MeCN se trató con 0,192 g (1,1 mmol) de 2-cloro-4,6-dimetoxi-[1,3,5]triazina y se enfrió a 0 °C. Se añadió 0,33 ml = 0,30 g (3,0 mmol) de N-metilmorfolina y la agitación continuó a 0°C durante otras 2 horas. Entonces, se añadió una solución de 0,159 g (1,1 mmol) de (rac)-dietil-pirrolidin-3-il-amina en 5 ml de MeCN y la mezcla de reacción se dejó alcanzar TA. Tras agitar a TA durante 18 horas, se vertió en hielo picado y se extrajo dos veces con EtOAc; las fases orgánicas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida en columna (CH₂Cl₂/MeOH 1:0 hasta 4:1) para proporcionar 0,39 g (73%) del compuesto del título como un aceite de color marrón claro. EM: 537,3 (MH⁺).

Ejemplo 2

35 **[2-(3-Hexil-fenil)-5-yodo-3-metil-3H-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona**

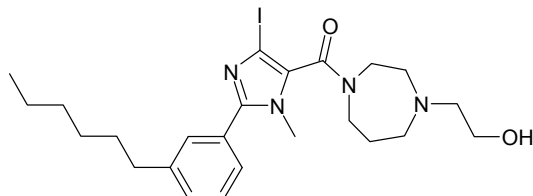
Se disolvieron 7,20 g (17,5 mmol) de ácido 2-(3-hexil-fenil)-5-yodo-3-metil-3H-imidazol-4-carboxílico



(intermedio 1) en 290 ml de DMF y se trataron con 6,846 g (17,5 mmol) de HATU. Se añadieron 7,30 ml = 5,30 g (52,4 mmol) de Et₃N y tras 30 min., se añadió una solución de 2,72 g (17,5 mmol) de 4-pirrolidin-1-il-piperidina en 70 ml de DMF. Tras 16 horas, la mezcla de reacción se vertió en hielo picado y se extrajo tres veces con Et₂O; las fases orgánicas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida en columna (CH₂Cl₂/MeOH 1:0 hasta 9:1) para proporcionar 8,65 g (90%) del compuesto del título como una espuma de color marrón claro. EM: 549,3 (MH⁺).

Ejemplo 3**[2-(3-Hexil-fenil)-5-yodo-3-metil-3*H*-imidazol-4-il]-[4-(2-hidroxi-etil)-[1,4]diazepan-1-il]-metanona**

5

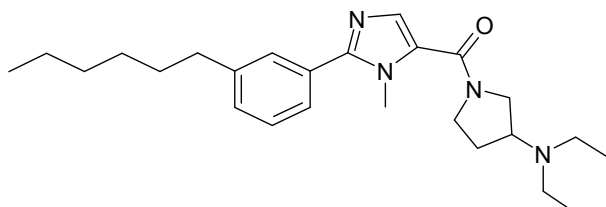


En analogía al procedimiento descrito para el ejemplo 1, el ácido 2-(3-hexil-fenil)-5-yodo-3-metil-3*H*-imidazol-4-carboxílico (intermedio 1) y el 2-[1,4]diazepan-1-il-etanol proporcionaron el compuesto del título como un aceite de color amarillo claro. EM: 539,3 (MH⁺).

10

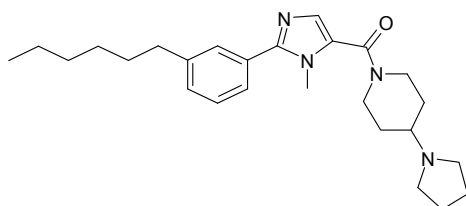
Ejemplo 4**(rac)-[3-(Dietilamino-pirrolidin-1-il)-[2-(3-hexil-fenil)-3-metil-3*H*-imidazol-4-il]-metanona**

15



Una solución de 0,230 g (0,43 mmol) de (rac)-[3-(diethylamino)pirrolidin-1-il]-[2-(3-hexil-fenil)-5-yodo-3-metil-3*H*-imidazol-4-il]-metanona (ejemplo 1) en 10 ml de MeOH se trató con 0,091 g (0,1 mmol) de Pd-C (10%) y la mezcla de reacción se hidrogenó entonces con H₂ (1 bar) a TA durante 2 horas. Tras eliminar el catalizador por filtración, el solvente se evaporó completamente para proporcionar 0,17 g (96%) del compuesto del título como un aceite de color amarillo claro. EM: 411,2 (MH⁺).

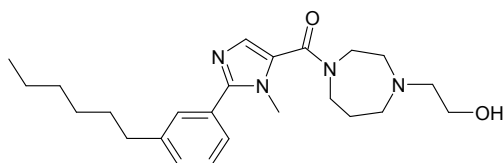
20

Ejemplo 5**[2-(3-Hexil-fenil)-3-metil-3*H*-imidazol-4-il]-[4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il]-metanona**

25

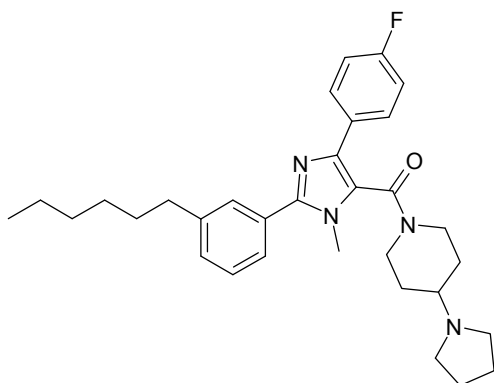
En analogía al procedimiento descrito para el ejemplo 4, la [2-(3-hexil-fenil)-5-yodo-3-metil-3*H*-imidazol-4-il]-[4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il]-metanona (ejemplo 2) se hidrogenó para proporcionar el compuesto del título como una goma de color amarillo claro. EM: 423,4 (MH⁺).

30

Ejemplo 6**[2-(3-Hexil-fenil)-3-metil-3*H*-imidazol-4-il]-[4-(2-hidroxi-etil)-[1,4]diazepan-1-il]-metanona**

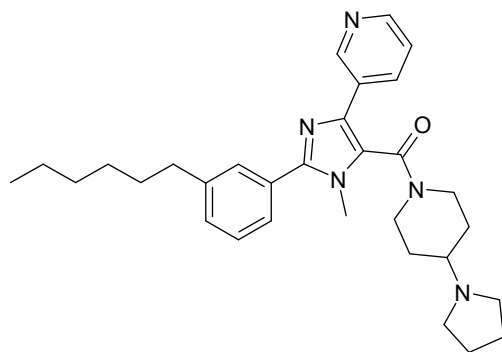
En analogía al procedimiento descrito para el ejemplo 4, la [2-(3-hexil-fenil)-5-yodo-3-metil-3*H*-imidazol-4-il]-[4-(2-hidroxi-etil)-[1,4]diazepan-1-il]-metanona (ejemplo 3) se hidrogenó para proporcionar el compuesto del título como una goma de color marrón claro. EM: 413,4 (MH⁺).

5 **Ejemplo 7**
[5-(4-Fluoro-fenil)-2-(3-hexil-fenil)-3-metil-3*H*-imidazol-4-il]-[4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il]-metanona



10 A una solución de 0,275 g (0,50 mmol) de [2-(3-hexil-fenil)-5-yodo-3-metil-3*H*-imidazol-4-il]-[4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il]-metanona (ejemplo 2) y 0,140 g (1,0 mmol) de ácido 4-fluorofenilo borónico en 10 ml de DMF se le añadió gota a gota 2,50 ml de fosfato potásico tribásico (2 M en agua), seguido de 0,029 g (0,025 mmol) de tetraquis-(trifenilfosfina)-paladio. Esta mezcla de reacción se agitó a 80°C durante dos horas y a continuación se enfrió a TA, después se vertió en hielo picado y se extrajo tres veces con CH₂Cl₂; las fases orgánicas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida
 15 en columna (CH₂Cl₂/MeOH 1:0 hasta 9:1) para proporcionar 0,20 g (76%) del compuesto del título como un aceite de color amarillo claro. EM: 517,4 (MH⁺).

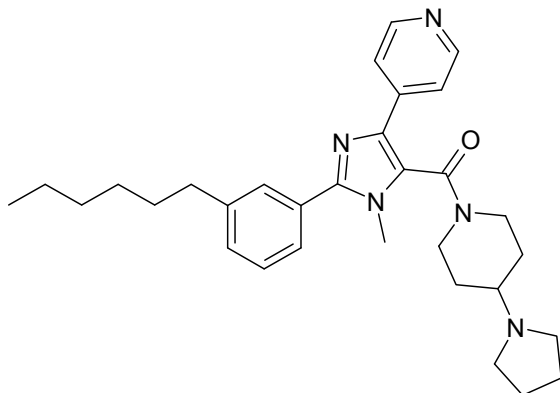
Ejemplo 8
[2-(3-Hexil-fenil)-3-metil-5-piridin-3-il-3*H*-imidazol-4-il]-[4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il]-metanona



20 En analogía al procedimiento descrito para el ejemplo 7, la [2-(3-hexil-fenil)-5-yodo-3-metil-3*H*-imidazol-4-il]-[4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il]-metanona (ejemplo 2) se hizo reaccionar con el ácido piridin-3-il-borónico para proporcionar el compuesto del título como un aceite de color amarillo claro. EM: 500,3 (MH⁺).

Ejemplo 9

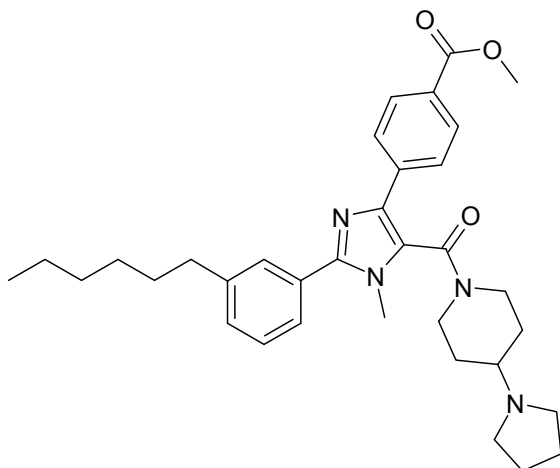
[2-(3-Hexil-fenil)-3-metil-5-piridin-4-il-3*H*-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona En analogía al procedimiento descrito para el ejemplo 7, la [2-(3-hexil-fenil)-5-yodo-3-metil-3*H*-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-



5 1-il-piperidin-1-il)-metanona (ejemplo 2) se hizo reaccionar con ácido piridin-4-il-borónico para proporcionar el compuesto del título como un aceite de color amarillo claro. EM: 500,3 (MH⁺).

Ejemplo 10

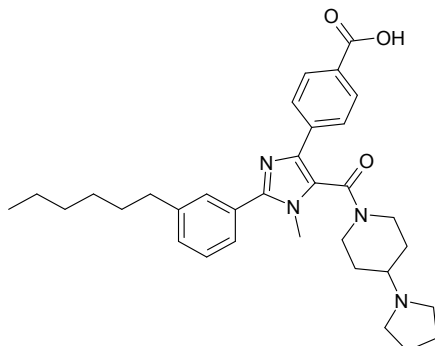
4-[2-(3-Hexil-fenil)-1-metil-5-(4-pirrolidin-1-il-piperidina-1-carbonil)-1*H*-imidazol-4-il]-benzoato de metilo



10 En analogía al procedimiento descrito para el ejemplo 7, la [2-(3-hexil-fenil)-5-yodo-3-metil-3*H*-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona (ejemplo 2) se hizo reaccionar con ácido (4-metoxicarbonilfenil)borónico para proporcionar el compuesto del título como un aceite de color marrón claro. EM: 557,3 (MH⁺).

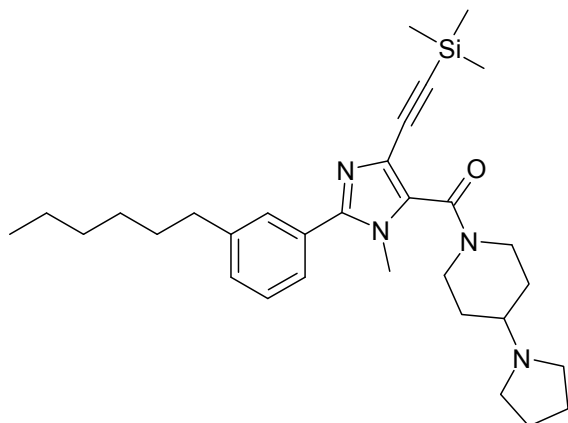
Ejemplo 11

Ácido 4-[2-(3-Hexil-fenil)-1-metil-5-(4-pirrolidin-1-il-piperidina-1-carbonil)-1*H*-imidazol-4-il]-benzoico



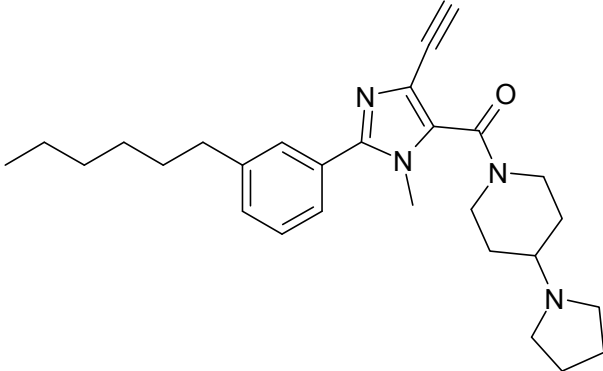
5 A una solución de 0,15 g (0,27 mmol) de 4-[2-(3-hexil-fenil)-1-metil-5-(4-pirrolidin-1-il-piperidina-1-carbonil)-1H-imidazol-4-il]-benzoato de metilo (ejemplo 10) en 10 ml de THF/ MeOH 1:1 se le añadió gota a gota 0,67 ml (0,67 mmol) de una solución de hidróxido de litio (1 molar en agua) y la mezcla de reacción se calentó hasta 50 °C. Tras 10 horas, los solventes se evaporaron y el residuo se vertió en hielo picado, se acidificó con HCl (25% en agua) y se extrajo dos veces con CH₂Cl₂/2-propanol 4:1; las fases orgánicas se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida en columna (CH₂Cl₂/MeOH 1:0 hasta 9:1) para proporcionar 0,13 g (89%) del compuesto del título como un sólido de color marrón claro. EM: 541,2 ([M-H]).

10 **Ejemplo 12**
[2-(3-Hexil-fenil)-3-metil-5-trimetilsilaniletinil-3H-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona

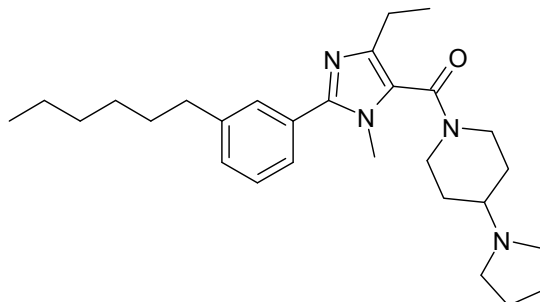


15 A una suspensión de 0,55 g (1,00 mmol) de [2-(3-hexil-fenil)-5-yodo-3-metil-3H-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona (ejemplo 2), 0,057 g (0,3 mmol) de yoduro de cobre(I), 0,117 g (0,1 mmol) de tetraquis-(trifenilfosfina)-paladio y 1,134 g (3,00 mmol) de yoduro de tetrabutilamonio en 10 ml de DMF se le añadieron 2,027 ml = 1,471 g (14,5 mmol) de Et₃N. Tras agitar a TA durante 30 min., se añadieron 0,57 ml = 0,394 g (4,0 mmol) de trimetilsililacetileno y la reacción se calentó hasta 70°C durante 1 hora y a continuación se enfrió a TA. La mezcla de reacción después se vertió en hielo picado y se extrajo dos veces con EtOAc; las fases orgánicas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida en columna (CH₂Cl₂/MeOH 1:0 hasta 9:1) para proporcionar 0,52 (100%) del compuesto del título como un aceite de color marrón. EM: 519,4 (MH⁺).

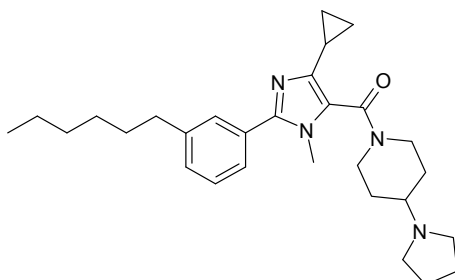
20 **Ejemplo 13**
[5-Etinil-2-(3-hexil-fenil)-3-metil-3H-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona

25


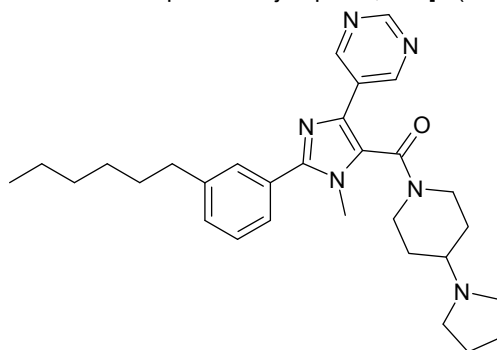
30 A una solución de 0,52 g (1,00 mmol) de [2-(3-hexil-fenil)-3-metil-5-trimetilsilaniletinil-3H-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona (ejemplo 12) en 10 ml de EtOH:THF 5:1 se le añadió 0,277 g (2,0 mmol) de carbonato potásico sólido y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 18 horas. Se vertió después en hielo picado, se acidificó con HCl (25% en agua) y se extrajo dos veces con CH₂Cl₂; las fases orgánicas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida en columna (CH₂Cl₂/MeOH 1:0 hasta 9:1) para proporcionar 0,27 g (60%) del compuesto del título como un sólido de color marrón claro. EM: 447,4 (MH⁺).

Ejemplo 14**[5-Etil-2-(3-hexil-fenil)-3-metil-3*H*-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona**

5 Una solución de 0,13 g (0,29 mmol) de [5-etil-2-(3-hexil-fenil)-3-metil-3*H*-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona (ejemplo 13) en 5 ml de MeOH se trató con 0,031 g (0,03 mmol) de Pd-C (10%) y la mezcla de reacción se hidrogenó entonces con H₂ (1 bar) a TA durante 2 horas. Tras eliminar el catalizador por filtración, el solvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida en columna (CH₂Cl₂/MeOH 1:0 hasta 4:1) para proporcionar 0,12 g (92%) del compuesto del título como un aceite de color amarillo claro. EM: 451,1 (MH⁺).

Ejemplo 15**[5-Ciclopropil-2-(3-hexil-fenil)-3-metil-3*H*-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona**

15 Una suspensión de 0,275 g (0,50 mmol) de [2-(3-hexil-fenil)-5-yodo-3-metil-3*H*-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona (ejemplo 2), 0,086 g (1,0 mmol) de ácido ciclopropilo borónico y 0,573 g (2,7 mmol) de fosfato potásico tribásico en 10 ml de tolueno se trató con 0,30 ml de agua, seguido de 0,031 g (0,11 mmol) de triciclohexilfosfina y 0,012 g (0,055 mmol) de acetato de paladio(II). Esta mezcla de reacción se calentó hasta 100 °C, se agitó durante 18
20 horas a esta temperatura y a continuación se enfrió a TA. La mezcla de reacción se vertió después en hielo picado y se extrajo dos veces con EtOAc; las fases orgánicas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida en columna (CH₂Cl₂/MeOH 1:0 hasta 4:1) para proporcionar 0,077 g (33%) del compuesto del título como un aceite de color amarillo claro. EM: 463,4 (MH⁺).

Ejemplo 16**[2-(3-Hexil-fenil)-3-metil-5-pirimidin-5-il-3*H*-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona**En analogía al procedimiento descrito para el ejemplo 7, la [2-(3-hexil-fenil)-5-yodo-3-metil-3*H*-imidazol-4-il]-(4-

pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona (ejemplo 2) se hizo reaccionar con ácido pirimidina-5-il-borónico para proporcionar el compuesto del título como un aceite de color amarillo claro. EM: 501,3 (MH⁺).

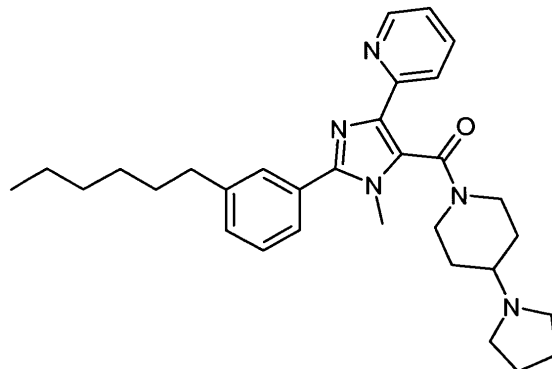
Ejemplo 17

5 **[2-(3-Hexil-fenil)-3-metil-5-piridin-2-il-3*H*-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona**

10

15

20

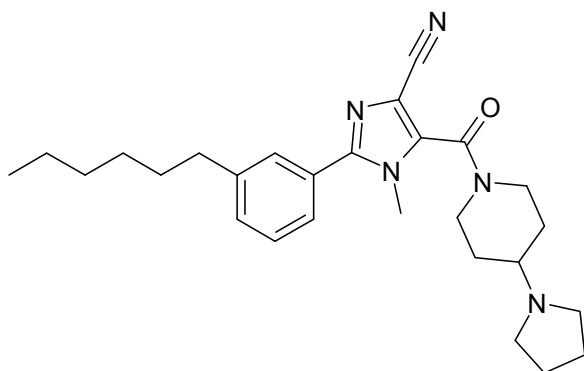


En analogía al procedimiento descrito para el ejemplo 7, la [2-(3-hexil-fenil)-5-yodo-3-metil-3*H*-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona (ejemplo 2) se hizo reaccionar con ácido piridin-2-il-borónico para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo. EM: 500,0 (MH⁺).

25 **Ejemplo 18**

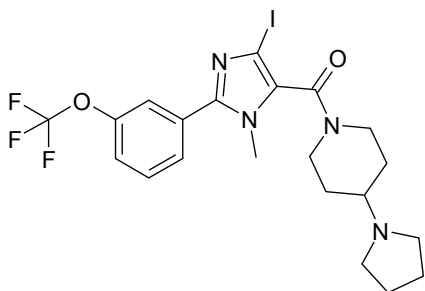
2-(3-Hexil-fenil)-1-metil-5-(4-pirrolidin-1-il-piperidina-1-carbonil)-1*H*-imidazol-4-carbonitrilo

30



35

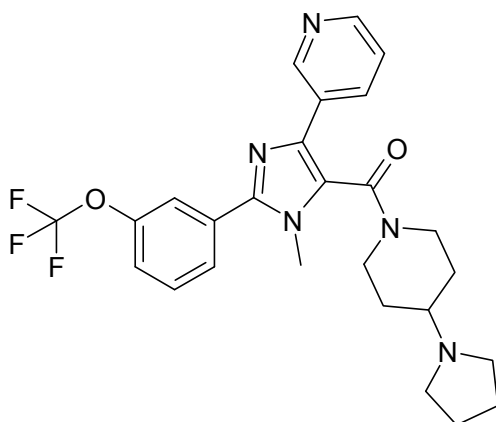
Una solución de 0,275 g (0,50 mmol) de [2-(3-hexil-fenil)-5-yodo-3-metil-3*H*-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona (ejemplo 2) en 10 ml de DMF se trató con 0,118 g (1,0 mmol) de cianuro de zinc y 0,058 g (0,05 mmol) de tetraquis-(trifenilfosfina)-paladio. Esta mezcla de reacción se calentó hasta 150 °C, se agitó durante 8 horas a esta temperatura y a continuación se enfrió a TA. Entonces se vertió en hielo picado y se extrajo tres veces con CH₂Cl₂; las fases orgánicas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida en columna (CH₂Cl₂/MeOH 1:0 hasta 9:1) para proporcionar 0,18 g (81%) del compuesto del título como un aceite de color amarillo claro. EM: 448,2 (MH⁺).

Ejemplo 19**[5-Yodo-3-metil-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-3H-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona**

5

En analogía a los procedimientos descritos para los intermedios 1B, 1D-F y al procedimiento descrito para el ejemplo 2, el compuesto del título se obtuvo mediante i) transformación de 3-trifluorometoxi-benzaldehído en 2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-imidazol; ii) yodación de 2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-imidazol para proporcionar 4,5-diyodo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-imidazol; iii) metilación de 4,5-diyodo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-imidazol para proporcionar 4,5-diyodo-1-metil-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-imidazol; iv) carboxilación de 4,5-diyodo-1-metil-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-imidazol para proporcionar ácido 5-yodo-3-metil-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-3H-imidazol-4-carboxílico; v) acoplamiento de ácido 5-yodo-3-metil-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-3H-imidazol-4-carboxílico con 4-pirrolidin-1-il-piperidina para proporcionar el compuesto del título como una espuma de color amarillo claro. EM: 549,1 (MH⁺).

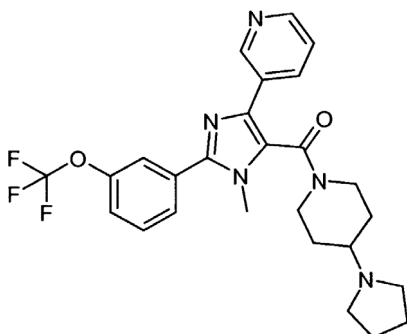
15

Ejemplo 20**[3-Metil-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-3H-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona**

20

En analogía al procedimiento descrito para el ejemplo 4, la [5-yodo-3-metil-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-3H-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona (ejemplo 19) se hidrogenó para proporcionar el compuesto del título como una espuma de color blanquecino. EM: 423,2 (MH⁺).

25

Ejemplo 21**[3-Metil-5-piridin-3-il-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-3H-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona**

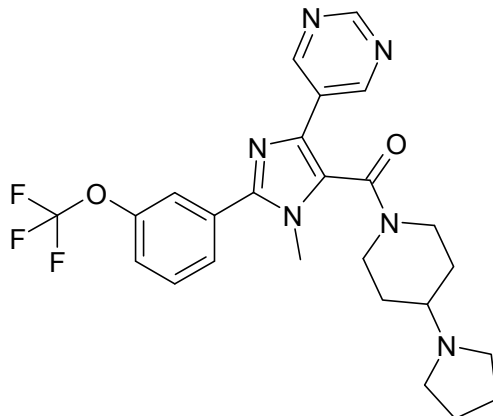
30

35

En analogía al procedimiento descrito para el ejemplo 7, la [5-yodo-3-metil-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-3*H*-imidazol-4-il]-
(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona (ejemplo 19) se hizo reaccionar con ácido piridina-3-il-borónico para
proporcionar el compuesto del título como una espuma incolora. EM: 500,1 (MH⁺).

Ejemplo 22

5 **[3-Metil-5-pirimidin-5-il-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-3*H*-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona**

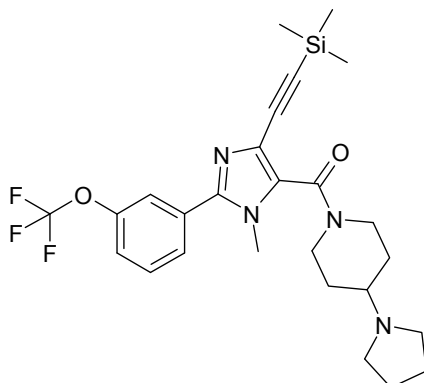


En analogía al procedimiento descrito para el ejemplo 7, la [5-yodo-3-metil-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-3*H*-imidazol-4-il]-
(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona (ejemplo 19) se hizo reaccionar con ácido pirimidina-5-il-borónico para
proporcionar el compuesto del título como una espuma incolora. EM: 501,1 (MH⁺).

10

Ejemplo 23

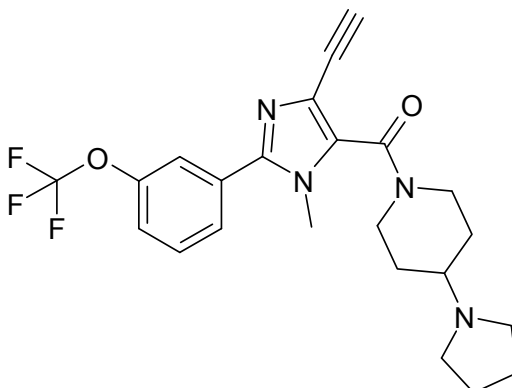
[3-Metil-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-5-trimetilsilaniletinil-3*H*-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona



15 En analogía al procedimiento descrito para el ejemplo 12, la [5-yodo-3-metil-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-3*H*-imidazol-4-il]-
(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona (ejemplo 19) se hizo reaccionar con trimetilsililacetileno para proporcionar
el compuesto del título como una goma de color marrón oscuro. EM: 519,2 (MH⁺).

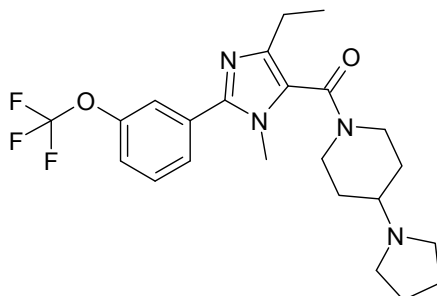
Ejemplo 24

20 **[5-Etinil-3-metil-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-3*H*-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona**



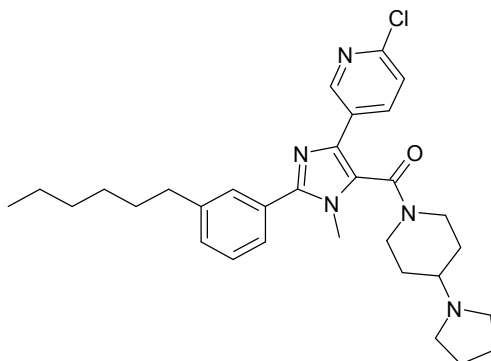
En analogía al procedimiento descrito para el ejemplo 13, la [3-metil-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-5-trimetilsil-niletinil-3*H*-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona (ejemplo 23) se hizo reaccionar con carbonato potásico para proporcionar el compuesto del título como una espuma incolora. EM: 447,2 (MH⁺).

5 **Ejemplo 25**
[5-Etil-3-metil-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-3*H*-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona



10 En analogía al procedimiento descrito para el ejemplo 14, la [5-etinil-3-metil-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-3*H*-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona (ejemplo 24) se hidrogenó para proporcionar el compuesto del título como una espuma de color amarillo claro. EM: 451,2 (MH⁺).

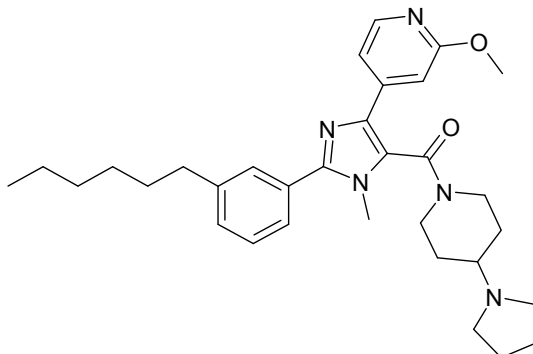
Ejemplo 26
[5-(6-Cloro-piridin-3-il)-2-(3-hexil-fenil)-3-metil-3*H*-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona



15 En analogía al procedimiento descrito para el ejemplo 7, [2-(3-hexil-fenil)-5-yodo-3-metil-3*H*-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona (ejemplo 2) se hizo reaccionar con ácido 6-cloro-piridin-3-il-borónico para proporcionar el compuesto del título como una goma de color amarillo claro. EM: 534,3 (MH⁺, 1Cl).

20 **Ejemplo 27**
[2-(3-Hexil-fenil)-5-(2-metoxi-piridin-4-il)-3-metil-3*H*-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona

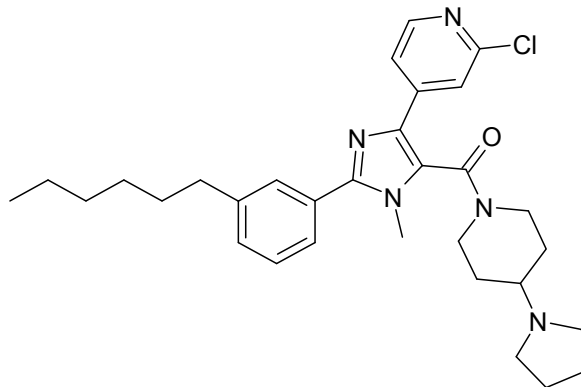
En analogía al procedimiento descrito para el ejemplo 7, [2-(3-hexil-fenil)-5-yodo-3-metil-3*H*-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona (ejemplo 2) se hizo reaccionar con ácido 2-metoxi-piridin-4-il-borónico para proporcionar



el compuesto del título como una goma de color amarillo claro. EM: 530,3 (MH⁺).

Ejemplo 28

[5-(2-Cloro-piridin-4-il)-2-(3-hexil-fenil)-3-metil-3*H*-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona



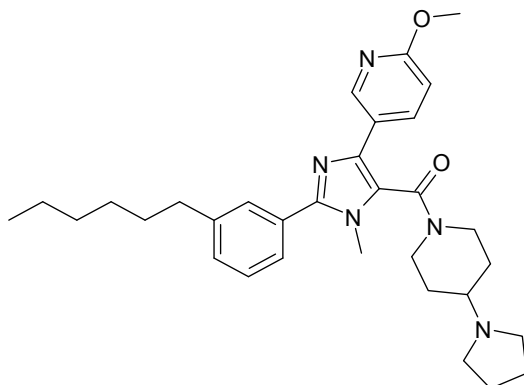
5

En analogía al procedimiento descrito para el ejemplo 7, la [2-(3-hexil-fenil)-5-yodo-3-metil-3*H*-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona (ejemplo 2) se hizo reaccionar con ácido 2-cloro-piridin-4-il-borónico para proporcionar el compuesto del título como una goma de color amarillo claro. EM: 534,3 (MH⁺, 1Cl).

10

Ejemplo 29

[2-(3-Hexil-fenil)-5-(6-metoxi-piridin-3-il)-3-metil-3*H*-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona

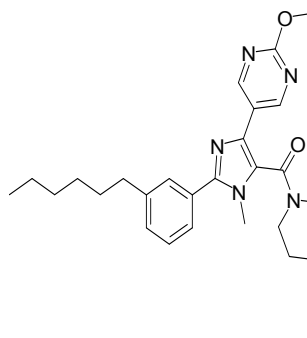


15

En analogía al procedimiento descrito para el ejemplo 7, la [2-(3-hexil-fenil)-5-yodo-3-metil-3*H*-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona (ejemplo 2) se hizo reaccionar con ácido 6-metoxi-piridin-3-il-borónico para proporcionar el compuesto del título como un aceite de color amarillo claro. EM: 530,3 (MH⁺).

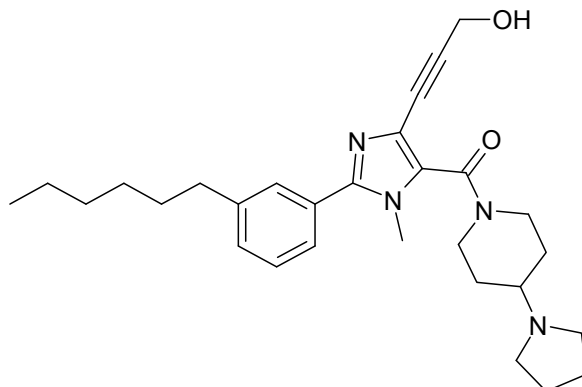
Ejemplo 30

[2-(3-Hexil-fenil)-5-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-3-metil-3*H*-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona



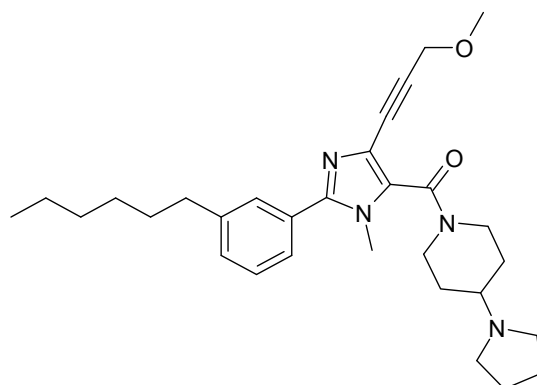
20

En analogía al procedimiento descrito para el ejemplo 7, la [2-(3-hexil-fenil)-5-yodo-3-metil-3*H*-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona (ejemplo 2) se hizo reaccionar con ácido 2-metoxi-pirimidin-5-il-borónico para proporcionar el compuesto del título como un aceite de color amarillo. EM: 531,5 (MH⁺).

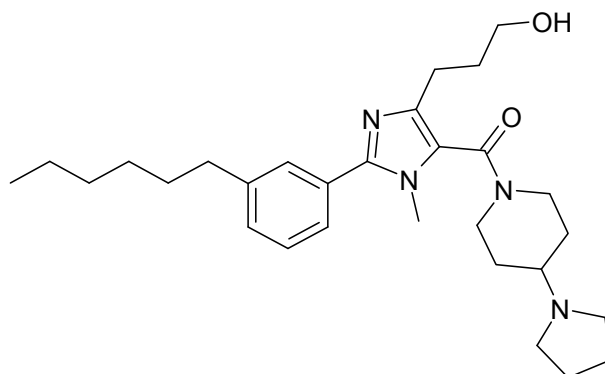
Ejemplo 31**[2-(3-Hexil-fenil)-5-(3-hidroxi-prop-1-inil)-3-metil-3H-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona**

5 En analogía al procedimiento descrito para el ejemplo 12, la [2-(3-hexil-fenil)-5-yodo-3-metil-3H-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona (ejemplo 2) se hizo reaccionar con prop-2-in-1-ol para proporcionar el compuesto del título como un aceite de color marrón claro. EM: 477,3 (MH⁺).

10 **Ejemplo 32**
[2-(3-Hexil-fenil)-5-(3-metoxi-prop-1-inil)-3-metil-3H-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona



15 En analogía al procedimiento descrito para el ejemplo 12, la [2-(3-hexil-fenil)-5-yodo-3-metil-3H-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona (ejemplo 2) se hizo reaccionar con 3-metoxi-propina para proporcionar el compuesto del título como un aceite de color amarillo. EM: 491,4 (MH⁺).

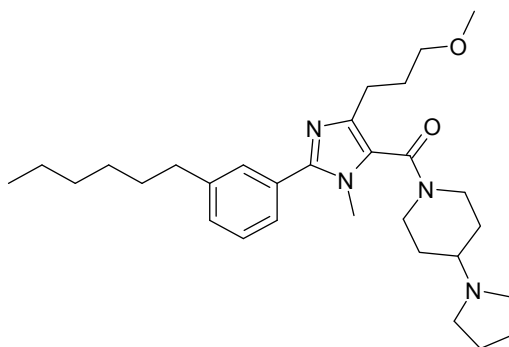
Ejemplo 33**[2-(3-Hexil-fenil)-5-(3-hidroxi-propil)-3-metil-3H-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona**

20

5 En analogía al procedimiento descrito para el ejemplo 14, la [2-(3-hexil-fenil)-5-(3-hidroxi-prop-1-inil)-3-metil-3*H*-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona (ejemplo 31) se hidrogenó utilizando óxido de platino como catalizador para proporcionar el compuesto del título como un aceite de color amarillo. EM: 481,4 (MH⁺).

Ejemplo 34

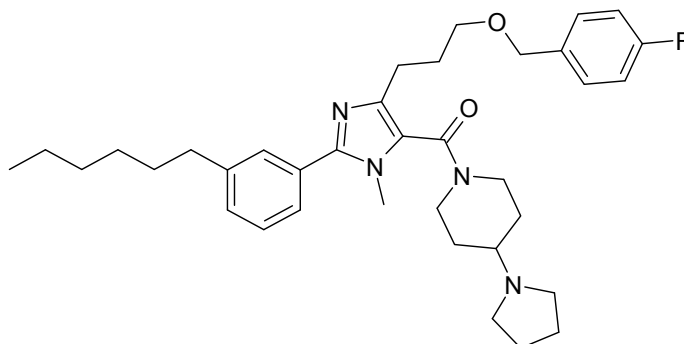
[2-(3-Hexil-fenil)-5-(3-metoxi-propil)-3-metil-3*H*-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona



10 En analogía al procedimiento descrito para el ejemplo 14, la [2-(3-hexil-fenil)-5-(3-metoxi-prop-1-inil)-3-metil-3*H*-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona (ejemplo 32) se hidrogenó utilizando óxido de platino como catalizador para proporcionar el compuesto del título como un aceite de color amarillo claro. EM: 495,4 (MH⁺).

15 **Ejemplo 35**

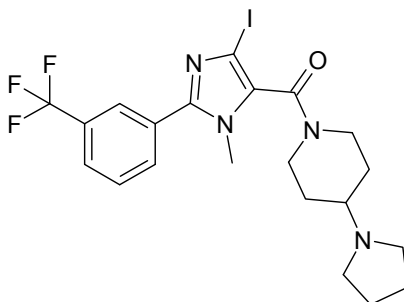
[5-[3-(4-Fluoro-benciloxi)-propil]-2-(3-hexil-fenil)-3-metil-3*H*-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona



20 Una solución de 0,200 g (0,42 mmol) de [2-(3-hexil-fenil)-5-(3-hidroxi-propil)-3-metil-3*H*-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona (ejemplo 33) y 0,107 ml = 0,162 g (0,83 mmol) de bromuro de 4-fluorobencilo en 5,0 ml de DMF se trataron con 0,036 g (0,83 mmol) de hidruro sódico (dispersión al 55% en aceite mineral) a TA. Tras agitar durante 125 horas, la mezcla de reacción se vertió en hielo picado y se extrajo dos veces con CH₂Cl₂; las fases orgánicas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida en columna (CH₂Cl₂/ MeOH 98:2 hasta 4:1) para proporcionar 0,063 g (26%) del compuesto del título como un aceite de color amarillo claro. EM: 589,0 (MH⁺).

35

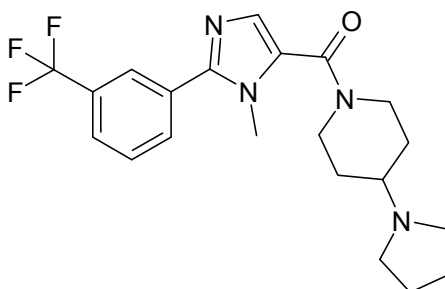
40

Ejemplo 36**[5-Yodo-3-metil-2-(3-trifluorometil-fenil)-3H-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona**

- 5 En analogía a los procedimientos descritos para los intermedios 1B, 1D-F y al procedimiento descrito para el ejemplo 2, el compuesto del título se obtuvo mediante i) transformación de 3-trifluorometil-benzaldehído en 2-(3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol; ii) yodación de 2-(3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol para proporcionar 4,5-diyodo-2-(3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol; iii) metilación de 4,5-diyodo-2-(3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol para proporcionar 4,5-diyodo-1-metil-2-(3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol; iv) carboxilación de 4,5-diyodo-1-metil-2-(3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol para proporcionar 5-yodo-3-metil-2-(3-trifluorometil-fenil)-3H-imidazol-4-carboxílico ácido; v) acoplamiento de ácido 5-yodo-3-metil-2-(3-trifluorometil-fenil)-3H-imidazol-4-carboxílico con 4-pirrolidin-1-il-piperidina para proporcionar el compuesto del título como una espuma de color amarillo claro. EM: 533,1 (MH⁺).

Ejemplo 37

15

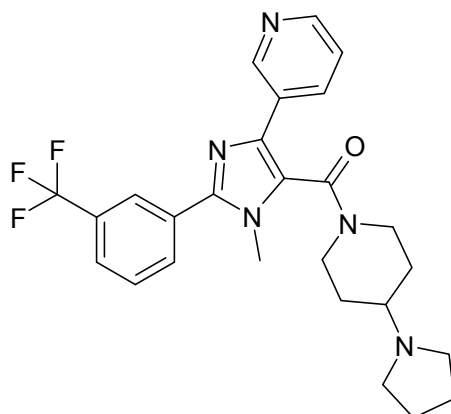
**[3-Metil-2-(3-trifluorometil-fenil)-3H-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona**

- 20 En analogía al procedimiento descrito para el ejemplo 4, la [5-yodo-3-metil-2-(3-trifluorometil-fenil)-3H-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona (ejemplo 36) se hidrogenó para proporcionar el compuesto del título como un aceite de color amarillo claro. EM: 407,3 (MH⁺).

Ejemplo 38

25

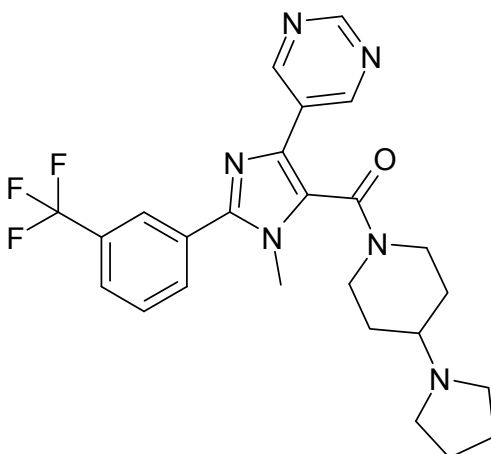
[3-Metil-5-piridin-3-il-2-(3-trifluorometil-fenil)-3H-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona



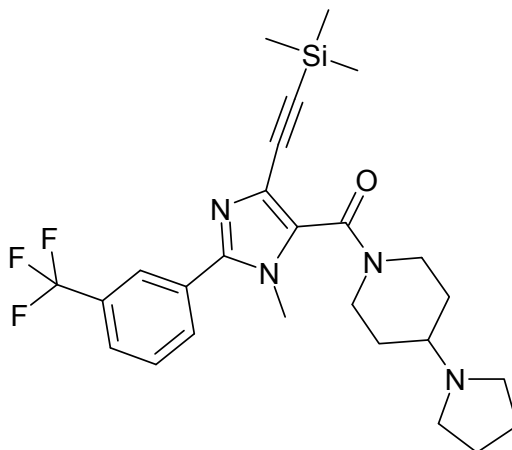
5 En analogía al procedimiento descrito para el ejemplo 7, la [5-yodo-3-metil-2-(3-trifluorometil-fenil)-3*H*-imidazol-4-il]-
(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona (ejemplo 36) se hizo reaccionar con ácido piridina-3-il-borónico para
proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro. EM: 484,4 (MH⁺).

Ejemplo 39

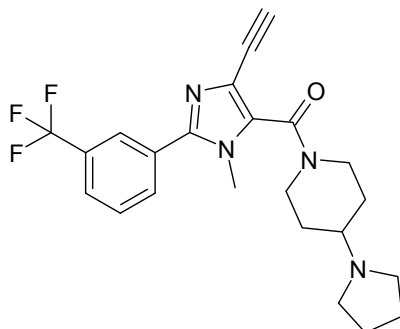
[3-Metil-5-pirimidin-5-il-2-(3-trifluorometil-fenil)-3*H*-imidazol-4-il]-4-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona



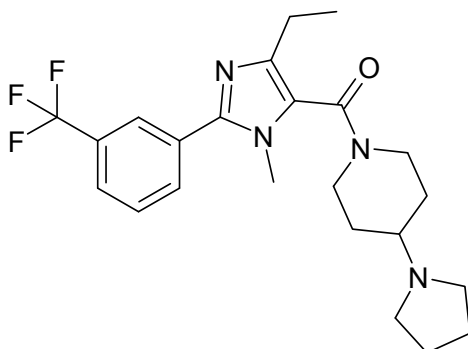
10
15
20
25
30 En analogía al procedimiento descrito para el ejemplo 7, la [5-yodo-3-metil-2-(3-trifluorometil-fenil)-3*H*-imidazol-4-il]-
(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona (ejemplo 36) se hizo reaccionar con ácido pirimidina-5-il-borónico para
proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo. EM: 485,3 (MH⁺).

Ejemplo 40**[3-Metil-2-(3-trifluorometil-fenil)-5-trimetilsilaniletinil-3H-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona**

- 5 En analogía al procedimiento descrito para el ejemplo 12, la [5-yodo-3-metil-2-(3-trifluorometil-fenil)-3H-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona (ejemplo 36) se hizo reaccionar con trimetilsililacetileno para proporcionar el compuesto del título como un aceite de color marrón. EM: 503,3 (MH⁺).

Ejemplo 4110 **[5-Etinil-3-metil-2-(3-trifluorometil-fenil)-3H-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona**

- 15 En analogía al procedimiento descrito para el ejemplo 13, la [3-metil-2-(3-trifluorometil-fenil)-5-trimetilsililacetinil-3H-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona (ejemplo 40) se hizo reaccionar con carbonato potásico para proporcionar el compuesto del título como un aceite de color amarillo. EM: 431,4 (MH⁺).

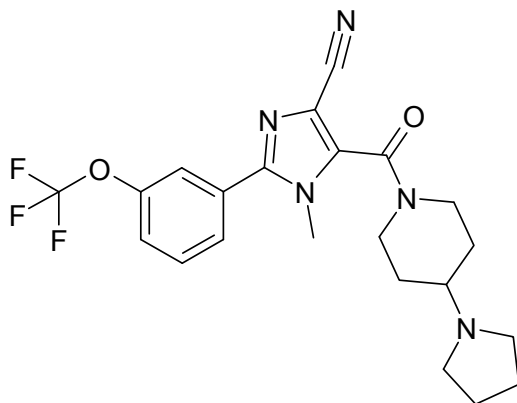
Ejemplo 42**[5-Etil-3-metil-2-(3-trifluorometil-fenil)-3H-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona**

- 20 En analogía al procedimiento descrito para el ejemplo 14, la [5-etinil-3-metil-2-(3-trifluorometil-fenil)-3H-imidazol-4-il]-

(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona (ejemplo 41) se hidrogenó utilizando óxido de platino como catalizador para proporcionar el compuesto del título como una espuma de color amarillo. EM: 435,3 (MH⁺).

Ejemplo 43

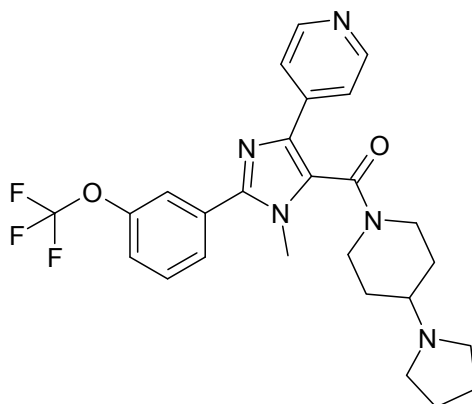
5 **1-Metil-5-(4-pirrolidin-1-il-piperidina-1-carbonil)-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-imidazol-4-carbonitrilo**



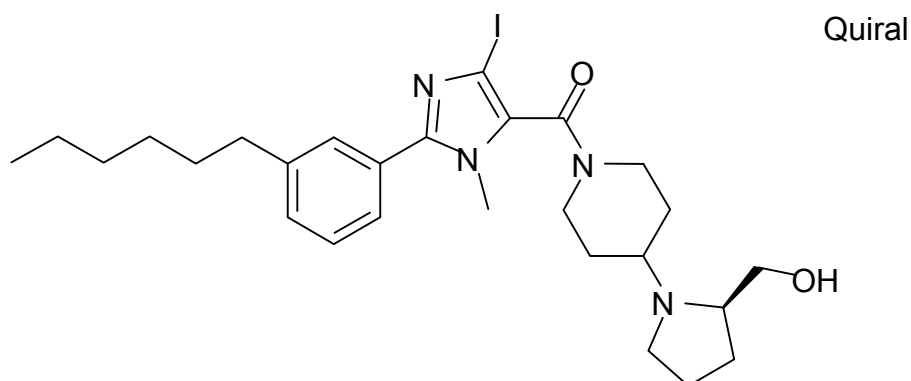
10 En analogía al procedimiento descrito para el ejemplo 18, la [5-yodo-3-metil-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-3H-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona (ejemplo 19) se hizo reaccionar con cianuro de zinc y tetraquis-(trifenilfosfina)-paladio en DMF para proporcionar el compuesto del título como una espuma incolora. EM: 448,2 (MH⁺).

Ejemplo 44

15 **[3-Metil-5-piridin-4-il-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-3H-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona**



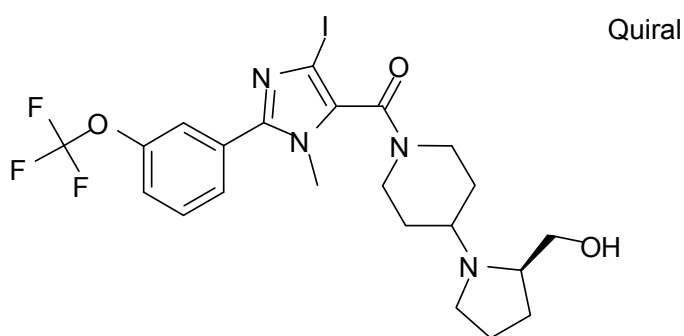
En analogía al procedimiento descrito para el ejemplo 7, la [5-yodo-3-metil-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-3H-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona (ejemplo 19) se hizo reaccionar con ácido piridin-4-il-borónico para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro. EM: 500,2 (MH⁺).

Ejemplo 45**[2-(3-Hexil-fenil)-5-yodo-3-metil-3H-imidazol-4-il]-[4-((R)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-metanona**

5 En analogía al procedimiento descrito para el ejemplo 2, el ácido 2-(3-hexil-fenil)-5-yodo-3-metil-3H-imidazol-4-carboxílico (intermedio 1) y diclorhidrato de ((R)-1-piperidin-4-il-pirrolidin-2-il)-metanol (intermedio 2) proporcionaron el compuesto del título como un sólido amorfo de color rojo. EM: 579,3 (MH⁺).

Ejemplo 46**[4-((R)-2-Hidroximetil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-[5-yodo-3-metil-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-3H-imidazol-4-il]-metanona**

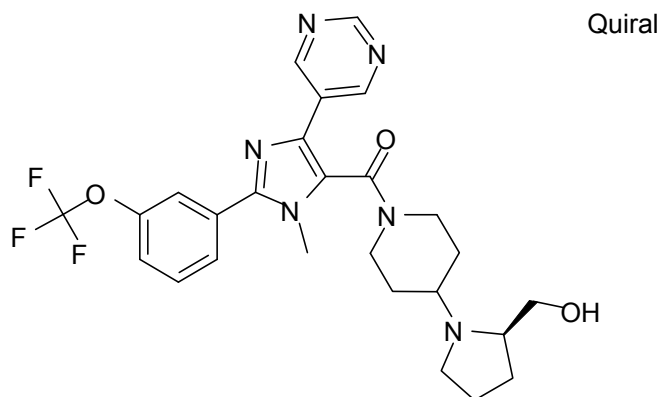
10



15 En analogía al procedimiento descrito para el ejemplo 2, el ácido 5-yodo-3-metil-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-3H-imidazol-4-carboxílico (ejemplo 19) y el diclorhidrato de ((R)-1-piperidin-4-il-pirrolidin-2-il)-metanol (intermedio 2) proporcionaron el compuesto del título como un sólido amorfo de color rojo. EM: 579,3 (MH⁺).

Ejemplo 47

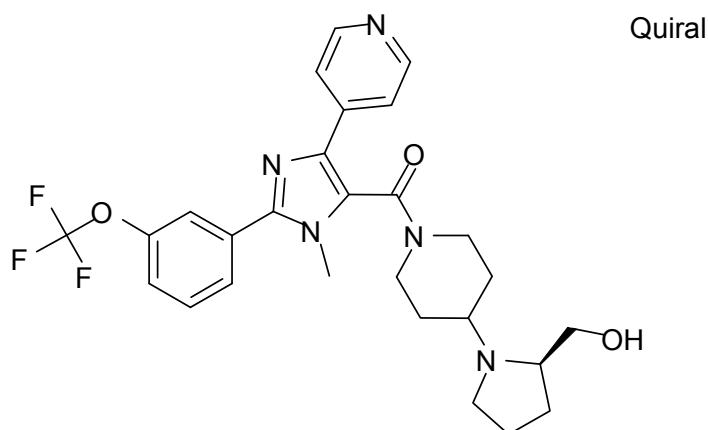
[4-((R)-2-Hidroximetil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-[3-metil-5-pirimidin-5-il-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-3H-imidazol-4-il]-metanona



- 5 En analogía al procedimiento descrito para el ejemplo 7, la [4-((R)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-[5-yodo-3-metil-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-3H-imidazol-4-il]-metanona (ejemplo 46) se hizo reaccionar con ácido pirimidina-5-il-borónico para proporcionar el compuesto del título como un aceite de color amarillo claro. EM: 531,3 (MH⁺).

Ejemplo 48

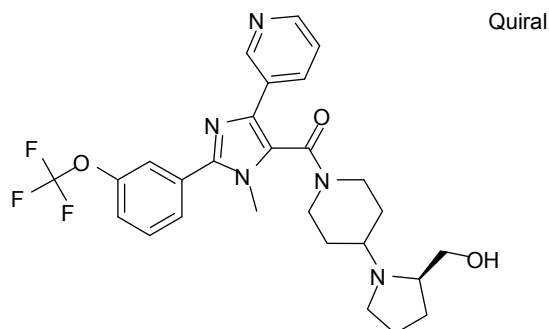
10 **[4-((R)-2-Hidroximetil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-[3-metil-5-piridin-4-il-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-3H-imidazol-4-il]-metanona**



- 15 En analogía al procedimiento descrito para el ejemplo 7, la [4-((R)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-[5-yodo-3-metil-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-3H-imidazol-4-il]-metanona (ejemplo 46) se hizo reaccionar con ácido piridin-4-il-borónico para proporcionar el compuesto del título como un aceite de color amarillo claro. EM: 530,2 (MH⁺).

Ejemplo 49

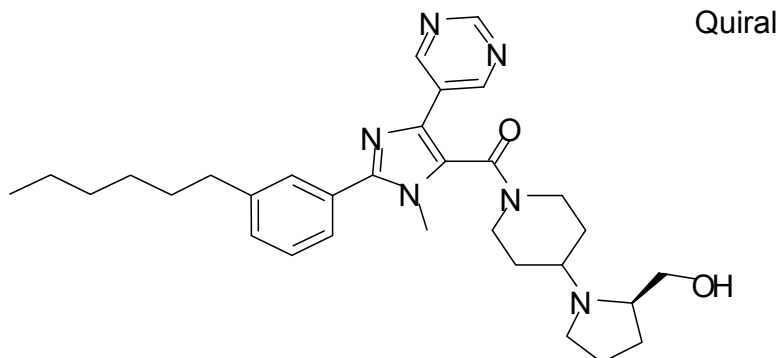
[4-((R)-2-Hidroximetil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-[3-metil-5-piridin-3-il-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-3H-imidazol-4-il]-metanona



En analogía al procedimiento descrito para el ejemplo 7, la [4-((R)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-[5-yodo-

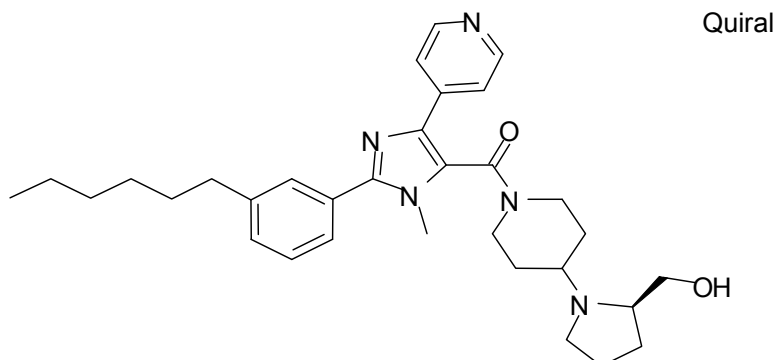
3-metil-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-3*H*-imidazol-4-il]-metanona (ejemplo 46) se hizo reaccionar con ácido piridin-3-il-borónico para proporcionar el compuesto del título como una espuma de color blanquecino. EM: 530,3 (MH⁺).

- 5 **Ejemplo 50**
[2-(3-Hexil-fenil)-3-metil-5-pirimidin-5-il-3*H*-imidazol-4-il]-[4-((*R*)-2-hidroxi-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-metanona



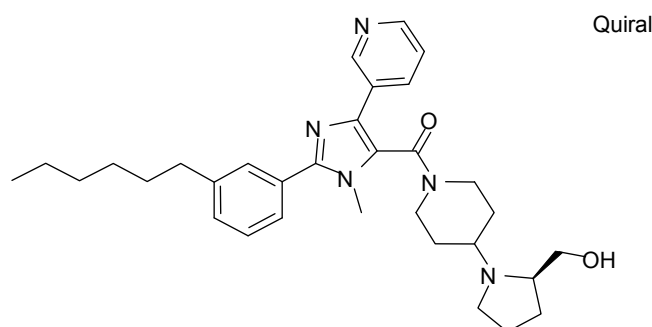
- 10 En analogía al procedimiento descrito para el ejemplo 7, la [2-(3-hexil-fenil)-5-yodo-3-metil-3*H*-imidazol-4-il]-[4-((*R*)-2-hidroxi-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-metanona (ejemplo 45) se hizo reaccionar con ácido pirimidina-5-il-borónico para proporcionar el compuesto del título como un aceite de color amarillo claro. EM: 531,3 (MH⁺).

- Ejemplo 51**
[2-(3-Hexil-fenil)-3-metil-5-piridin-4-il-3*H*-imidazol-4-il]-[4-((*R*)-2-hidroxi-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-metanona



- 15 En analogía al procedimiento descrito para el ejemplo 7, [2-(3-hexil-fenil)-5-yodo-3-metil-3*H*-imidazol-4-il]-[4-((*R*)-2-hidroxi-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-metanona (ejemplo 45) se hizo reaccionar con ácido piridin-4-il-borónico para proporcionar el compuesto del título como un aceite de color amarillo claro. EM: 530,2 (MH⁺).

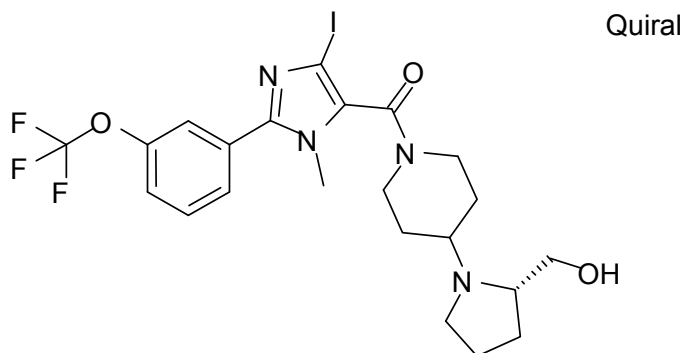
- 20 **Ejemplo 52**
[2-(3-Hexil-fenil)-3-metil-5-piridin-3-il-3*H*-imidazol-4-il]-[4-((*R*)-2-hidroxi-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-metanona



En analogía al procedimiento descrito para el ejemplo 7, la [2-(3-hexil-fenil)-5-yodo-3-metil-3*H*-imidazol-4-il]-[4-((*R*)-2-

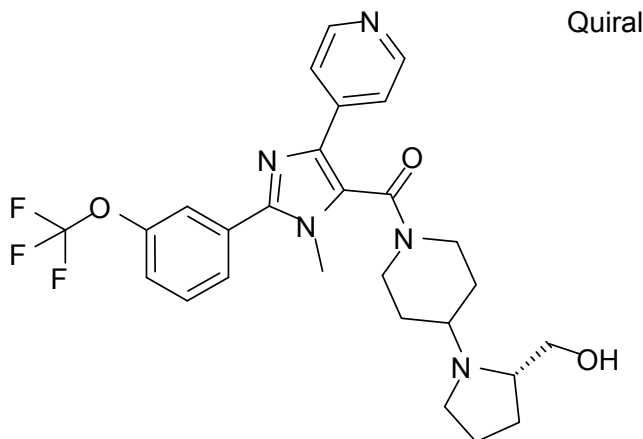
hidroximetil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-metanona (ejemplo 45) se hizo reaccionar con ácido piridin-3-il-borónico para proporcionar el compuesto del título como un aceite de color marrón claro. EM: 530,3 (MH⁺).

5 **Ejemplo 53**
[4-((S)-2-Hidroximetil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-[5-yodo-3-metil-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-3H-imidazol-4-il]-metanona



10 En analogía al procedimiento descrito para el ejemplo 2, el ácido 5-yodo-3-metil-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-3H-imidazol-4-carboxílico (ejemplo 19) y el diclorhidrato de ((S)-1-piperidin-4-il-pirrolidin-2-il)-metanol [preparado como se ha descrito para el diclorhidrato de ((R)-1-piperidin-4-il-pirrolidin-2-il)-metanol (intermedio 2), pero empezando a partir de (S)-(-)-pirrolidin-2-il-metanol] proporcionaron el compuesto del título como un sólido amorfo de color marrón. EM: 579,1 (MH⁺).

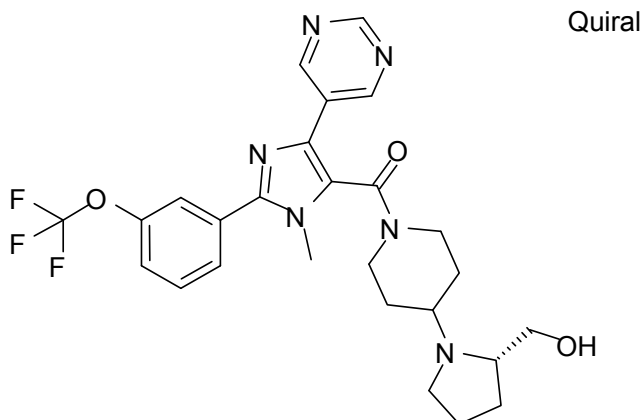
15 **Ejemplo 54**
[4-((S)-2-Hidroximetil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-[3-metil-5-piridin-4-il-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-3H-imidazol-4-il]-metanona



20 En analogía al procedimiento descrito para el ejemplo 7, la [4-((S)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-[5-yodo-3-metil-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-3H-imidazol-4-il]-metanona (ejemplo 53) se hizo reaccionar con ácido piridin-4-il-borónico para proporcionar el compuesto del título como una espuma incolora. EM: 530,1 (MH⁺).

Ejemplo 55

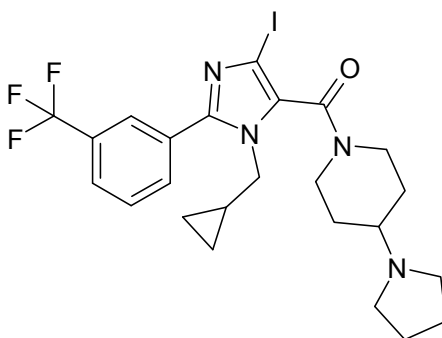
[4-((S)-2-Hidroximetil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-[3-metil-5-pirimidin-5-il-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-3H-imidazol-4-il]-metanona



5 En analogía al procedimiento descrito para el ejemplo 7, la [4-((S)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-[5-yodo-3-metil-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-3H-imidazol-4-il]-metanona (ejemplo 53) se hizo reaccionar con ácido pirimidina-5-il-borónico para proporcionar el compuesto del título como un aceite de color marrón claro. EM: 531,1 (MH⁺).

Ejemplo 56

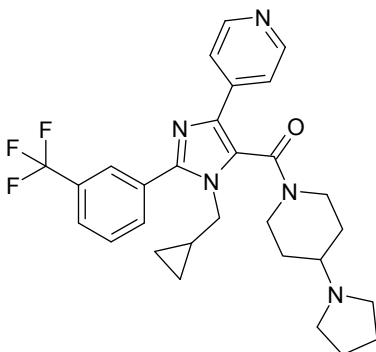
[3-Ciclopropilmetil-5-yodo-2-(3-trifluorometil-fenil)-3H-imidazol-4-il]-[4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il]-metanona



10 En analogía al procedimiento descrito para el intermedio 1F y al procedimiento descrito para el ejemplo 2, el compuesto del título se obtuvo mediante i) carboxilación de 1-ciclopropilmetil-4,5-di-yodo-2-(3-tri-fluorometil-fenil)-1H-imidazol (intermedio 3) para proporcionar el ácido 3-ciclopropilmetil-5-yodo-2-(3-tri-fluorometil-fenil)-3H-imidazol-4-carboxílico; ii) acopla-miento del ácido 3-ciclopropilmetil-5-yodo-2-(3-trifluoro-metil-fenil)-3H-imidazol-4-carboxílico con 4-pirrolidin-1-il-piperidina para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro. EM: 573,2 (MH⁺).

Ejemplo 57

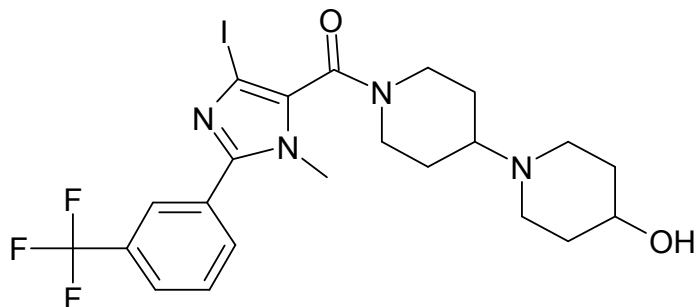
[3-Ciclopropilmetil-5-piridin-4-il-2-(3-trifluoro-metil-fenil)-3H-imidazol-4-il]-[4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il]-metanona



35

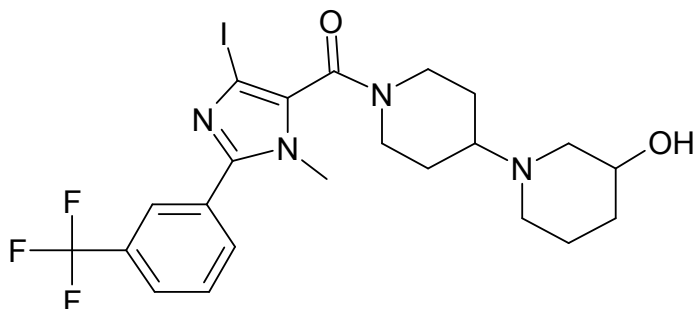
En analogía al procedimiento descrito para el ejemplo 7, la [3-ciclopropilmetil-5-yodo-2-(3-trifluorometil-fenil)-3*H*-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona (ejemplo 56) se hizo reaccionar con ácido piridin-4-il-borónico para proporcionar el compuesto del título como un sólido amorfo de color amarillo claro. EM: 524,5 (MH⁺).

5 **Ejemplo 58**
(4-Hidroxi-[1,4']bipiperidinil-1'-il)-[5-yodo-3-metil-2-(3-trifluorometil-fenil)-3*H*-imidazol-4-il]-metanona



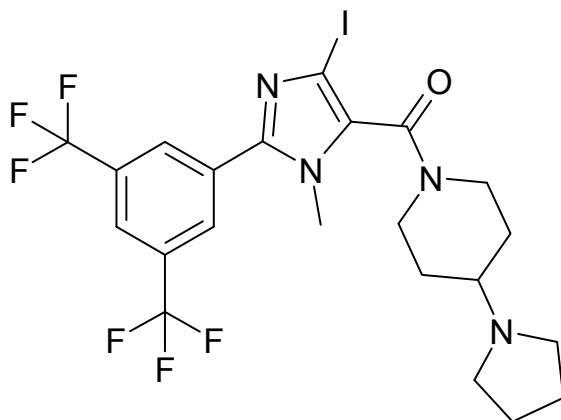
10 En analogía al procedimiento descrito para el ejemplo 2, el ácido 5-yodo-3-metil-2-(3-trifluorometil-fenil)-3*H*-imidazol-4-carboxílico (ejemplo 36) se acopló con [1,4']bipiperidinil-4-ol para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color rojo claro. EM: 563,2 (MH⁺).

Ejemplo 59
(rac)-(3-Hidroxi-[1,4']bipiperidinil-1'-il)-[5-yodo-3-metil-2-(3-trifluorometil-fenil)-3*H*-imidazol-4-il]-metanona



15 En analogía al procedimiento descrito para el ejemplo 2, el ácido 5-yodo-3-metil-2-(3-trifluorometil-fenil)-3*H*-imidazol-4-carboxílico (ejemplo 36) se acopló con (rac)-[1,4']bipiperidinil-3-ol para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanquecino. EM: 563,2 (MH⁺).

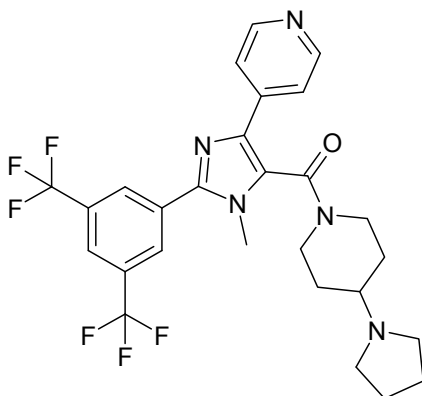
20 **Ejemplo 60**
[2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-5-yodo-3-metil-3*H*-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona



En analogía a los procedimientos descritos para los intermedios 1B, 1D-F y al procedimiento descrito para el ejemplo 2, el compuesto del título se obtuvo mediante i) transformación de 3,5-bis-trifluorometil-benzaldehído en 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-1*H*-imidazol; ii) yodación de 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-1*H*-imidazol en 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-4,5-diyodo-1*H*-imidazol; iii) metilación de 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-4,5-diyodo-1*H*-imidazol para proporcionar 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-4,5-diyodo-1-metil-1*H*-imidazol; iv) carboxilación de 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-4,5-diyodo-1-metil-1*H*-imidazol para proporcionar el ácido 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-5-yodo-3-metil-3*H*-imidazol-4-carboxílico; v) acoplamiento del ácido 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-5-yodo-3-metil-3*H*-imidazol-4-carboxílico con 4-pirrolidin-1-il-piperidina para proporcionar el compuesto del título como un sólido amorfo de color marrón claro. EM: 601,1 (MH⁺).

Ejemplo 61

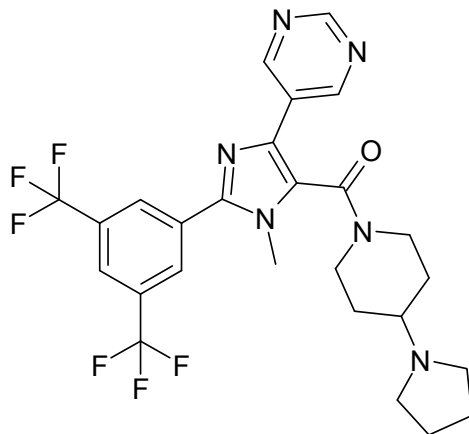
[2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-3-metil-5-piridin-4-il-3*H*-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona



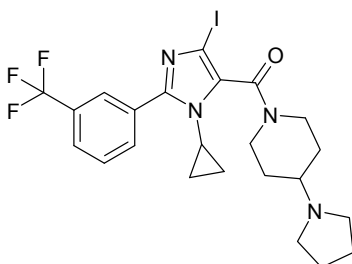
En analogía al procedimiento descrito para el ejemplo 7, [2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-5-yodo-3-metil-3*H*-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona (ejemplo 60) se hizo reaccionar con ácido piridina-4-il-borónico para proporcionar el compuesto del título como un sólido amorfo de color amarillo. EM: 552,1 (MH⁺).

Ejemplo 62

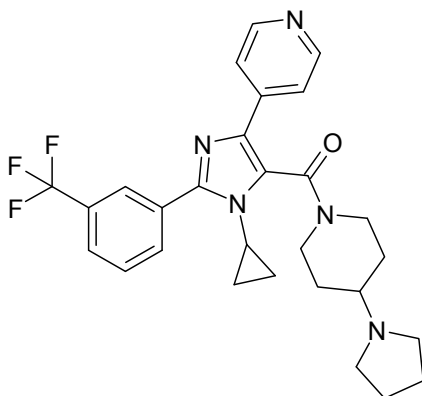
[2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-3-metil-5-pirimidin-5-il-3*H*-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona



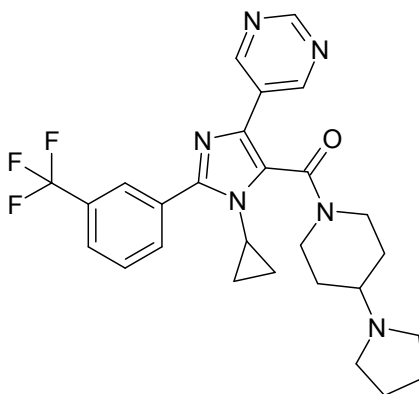
En analogía al procedimiento descrito para el ejemplo 7, la [2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-5-yodo-3-metil-3*H*-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona (ejemplo 60) se hizo reaccionar con el ácido pirimidina-5-il-borónico para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo. EM: 553,1 (MH⁺).

Ejemplo 63**[3-Ciclopropil-5-yodo-2-(3-trifluorometil-fenil)-3H-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona**

- 5 En analogía al procedimiento descrito para el intermedio 1F y al procedimiento descrito para el ejemplo 2, el compuesto del título se obtuvo mediante i) carboxilación de 1-ciclopropil-4,5-diiodo-2-(3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol (intermedio 4) para proporcionar el ácido 3-ciclopropil-5-yodo-2-(3-trifluorometil-fenil)-3H-imidazol-4-carboxílico; ii) acoplamiento del ácido 3-ciclopropil-5-yodo-2-(3-trifluorometil-fenil)-3H-imidazol-4-carboxílico con 4-pirrolidin-1-il-piperidina para proporcionar el compuesto del título como un sólido amorfo de color amarillo. EM: 559,2 (MH⁺).
- 10

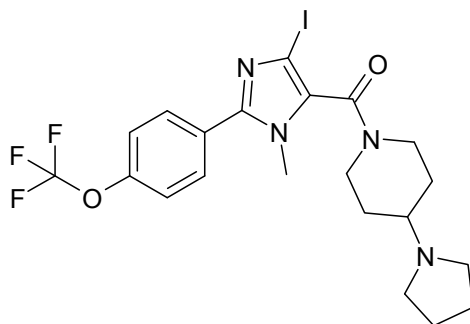
Ejemplo 64**[3-Ciclopropil-5-piridin-4-il-2-(3-trifluorometil-fenil)-3H-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona**

- 15 En analogía al procedimiento descrito para el ejemplo 7, la [3-ciclopropil-5-yodo-2-(3-trifluorometil-fenil)-3H-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona (ejemplo 63) se hizo reaccionar con ácido piridina-4-il-borónico para proporcionar el compuesto del título como un aceite de color marrón claro. EM: 510,3 (MH⁺).

Ejemplo 65**[3-Ciclopropil-5-pirimidin-5-il-2-(3-trifluorometil-fenil)-3H-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona**

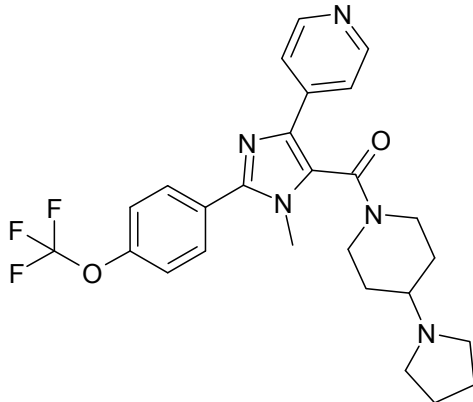
En analogía al procedimiento descrito para el ejemplo 7, la [3-ciclopropil-5-yodo-2-(3-trifluorometil-fenil)-3*H*-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona (ejemplo 63) se hizo reaccionar con el ácido pirimidina-5-il-borónico para proporcionar el compuesto del título como un sólido amorfo de color amarillo. EM: 511,2 (MH⁺).

5 **Ejemplo 66**
[5-Yodo-3-metil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-3*H*-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona



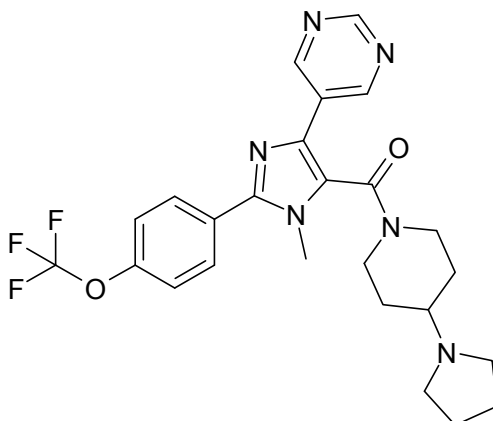
10 En analogía a los procedimientos descritos para los intermedios 1B, 1D-F y al procedimiento descrito para el ejemplo 2, el compuesto del título se obtuvo mediante i) transformación de 4-trifluorometoxi-benzaldehído en 2-(4-trifluorometoxi-fenil)-1*H*-imidazol; ii) yodación de 2-(4-trifluorometoxi-fenil)-1*H*-imidazol a 4,5-diyodo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-1*H*-imidazol; iii) metilación de 4,5-diyodo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-1*H*-imidazol para proporcionar 4,5-diyodo-1-metil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-1*H*-imidazol; iv) carboxilación de 4,5-diyodo-1-metil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-1*H*-imidazol para proporcionar el ácido 5-yodo-3-metil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-3*H*-imidazol-4-carboxílico; v) acoplamiento del ácido 5-yodo-3-metil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-3*H*-imidazol-4-carboxílico con 4-pirrolidin-1-il-piperidina para proporcionar el compuesto del título como un sólido amorfo de color amarillo. EM: 549,3 (MH⁺).

15 **Ejemplo 67**
[3-Metil-5-piridin-4-il-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-3*H*-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona

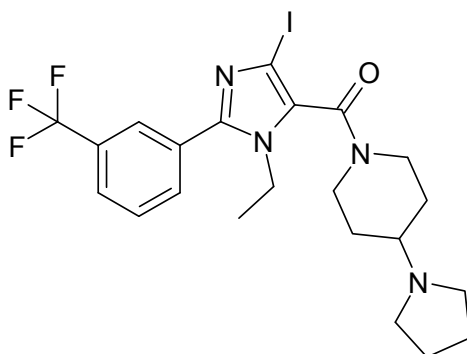


20 En analogía al procedimiento descrito para el ejemplo 7, la [5-yodo-3-metil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-3*H*-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona (ejemplo 66) se hizo reaccionar con ácido piridina-4-il-borónico para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color marrón claro. EM: 500,2 (MH⁺).

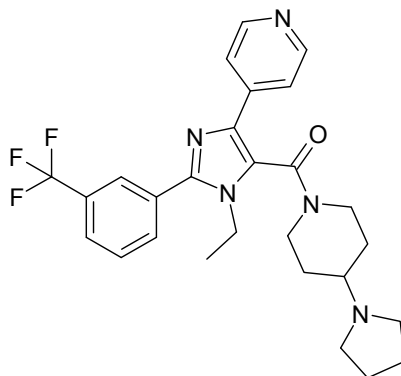
25

Ejemplo 68**[3-Metil-5-pirimidin-5-il-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-3H-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona**

5 En analogía al procedimiento descrito para el ejemplo 7, la [5-yodo-3-metil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-3H-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona (ejemplo 66) se hizo reaccionar con ácido pirimidina-5-il-borónico para proporcionar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro. EM: 501,1 (MH⁺).

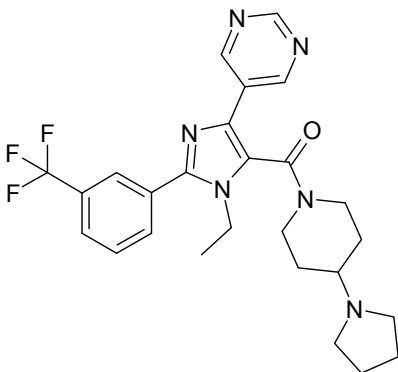
Ejemplo 69**[3-Etil-5-yodo-2-(3-trifluorometil-fenil)-3H-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona**

10 En analogía a los procedimientos descritos para el intermedio 3, el intermedio 1F y al procedimiento descrito para el ejemplo 2, el compuesto del título se obtuvo mediante i) alquilación de 4,5-diyodo-2-(3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol para proporcionar 1-etil-4,5-diyodo-2-(3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol; ii) carboxilación de 1-etil-4,5-diyodo-2-(3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol para proporcionar el ácido 3-etil-5-yodo-2-(3-trifluoro-metil-fenil)-3H-imidazol-4-carboxílico; iii) acoplamiento del ácido 3-etil-5-yodo-2-(3-trifluorometil-fenil)-3H-imidazol-4-carboxílico con 4-pirrolidin-1-il-piperidina para proporcionar el compuesto del título como un sólido amorfo de color blanquecino. EM: 547,1 (MH⁺).

Ejemplo 70**[3-Etil-5-piridin-4-il-2-(3-trifluorometil-fenil)-3H-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona**

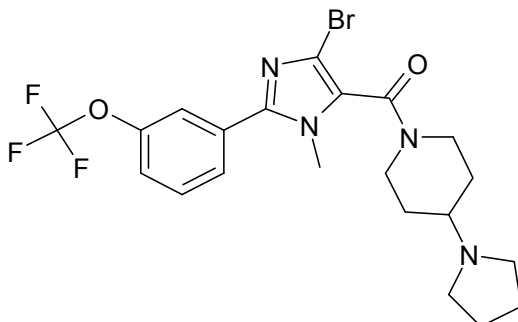
En analogía al procedimiento descrito para el ejemplo 7, la [3-etil-5-yodo-2-(3-trifluorometil-fenil)-3*H*-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona (ejemplo 69) se hizo reaccionar con ácido piridina-4-il-borónico para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro. EM: 498,1 (MH⁺).

5 **Ejemplo 71**
[3-Etil-5-pirimidin-5-il-2-(3-trifluorometil-fenil)-3*H*-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona



10 En analogía al procedimiento descrito para el ejemplo 7, la [3-etil-5-yodo-2-(3-trifluorometil-fenil)-3*H*-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona (ejemplo 69) se hizo reaccionar con ácido pirimidina-5-il-borónico para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro. EM: 499,2 (MH⁺).

Ejemplo 72
[5-Bromo-3-metil-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-3*H*-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona

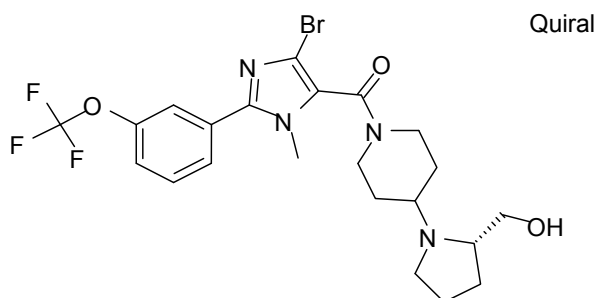


15 En analogía a los procedimientos descritos para los intermedios 1E y 1F y al procedimiento descrito para el ejemplo 2, el compuesto del título se obtuvo mediante i) alquilación de 4,5-dibromo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1*H*-imidazol (intermedio 5) con yoduro de metilo para proporcionar 4,5-dibromo-1-metil-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1*H*-imidazol; ii) carboxilación de 4,5-dibromo-1-metil-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1*H*-imidazol para proporcionar el ácido 5-bromo-3-metil-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-3*H*-imidazol-4-carboxílico; iii) acoplamiento del ácido 5-bromo-3-metil-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-3*H*-imidazol-4-carboxílico con 4-pirrolidin-1-il-piperidina para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro. EM: 501,0 (MH⁺, 1Br).

20

Ejemplo 73

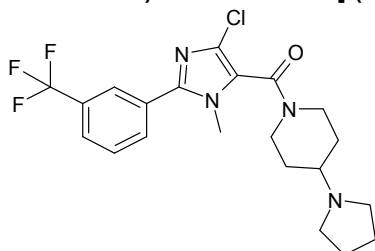
[5-Bromo-3-metil-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-3H-imidazol-4-il]-[4-((S)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-metanona



5 Una solución de 0,15 g (0,24 mmol) de benzoato de (S)-1-{1-[5-bromo-3-metil-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-3H-imidazol-4-carbonil]-piperidin-4-il}-pirrolidin-2-ilmetilo [preparado en analogía al procedimiento descrito para el ejemplo 2 a partir de ácido 5-bromo-3-metil-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-3H-imidazol-4-carboxílico (ejemplo 72) y benzoato de (S)-1-piperidin-4-il-pirrolidin-2-ilmetilo (intermedio 6C)] en 10 ml de THF/ MeOH 1:1 se trató con 0,59 ml (0,59 mmol) de una solución de LiOH (1,0 molar en H₂O) y la mezcla se agitó durante 20 horas a TA. Después se vertió en hielo picado, se acidificó con HCl (1,0 N) y se extrajo dos veces con EtOAc; las fases orgánicas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida en columna (CH₂Cl₂/ MeOH 98:2 hasta 4:1) para proporcionar 0,128 g (cuant.) del compuesto del título como un sólido amorfo incoloro. EM: 531,0 (MH⁺, 1Br).

Ejemplo 74

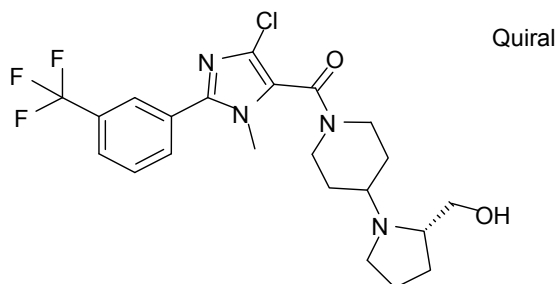
[5-Cloro-3-metil-2-(3-trifluorometil-fenil)-3H-imidazol-4-il]-[4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il]-metanona



En analogía a los procedimientos descritos para el ejemplo 7, para el intermedio 1F y para el ejemplo 2, el compuesto del título se obtuvo mediante la siguiente secuencia de reacción: i) reacción de Suzuki de 2-bromo-4,5-dicloro-1-metil-1H-imidazol [Ali, A.; Napolitano, J. M.; Deng, Q.; Lu, Z.; Sinclair, P. J.; Taylor, G. E.; Thompson, Ch. F.; Quraishi, N.; Smith, C. J.; Hunt, J. A.; Dowst, A. A.; Chen, Y-H.; Li, H. *PCT Int. Appl.* (2006), 288 pp., WO 2006014413 A1] con ácido 3-trifluorometil-fenilo borónico para proporcionar 4,5-dicloro-1-metil-2-(3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol; ii) carboxilación de 4,5-dicloro-1-metil-2-(3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol para proporcionar el ácido 5-cloro-3-metil-2-(3-trifluorometil-fenil)-3H-imidazol-4-carboxílico; iii) acoplamiento del ácido 5-cloro-3-metil-2-(3-trifluorometil-fenil)-3H-imidazol-4-carboxílico con 4-pirrolidin-1-il-piperidina para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanquecino. EM: 441,3 (MH⁺, 1Cl).

Ejemplo 75

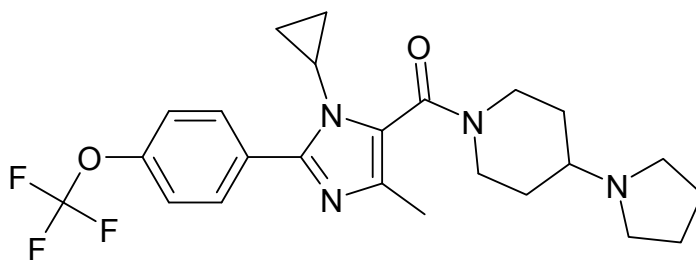
[5-Cloro-3-metil-2-(3-trifluorometil-fenil)-3H-imidazol-4-il]-[4-((S)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-metanona



5 En analogía al procedimiento descrito para el ejemplo 73, el benzoato de (S)-1-{1-[5-cloro-3-metil-2-(3-trifluorometil-fenil)-3*H*-imidazol-4-carbonil]-piperidin-4-il}-pirrolidin-2-ilmetilo [preparado en analogía al procedimiento descrito para el ejemplo 2 a partir del ácido 5-cloro-3-metil-2-(3-trifluorometil-fenil)-3*H*-imidazol-4-carboxílico (ejemplo 74) y benzoato de (S)-1-piperidin-4-il-pirrolidin-2-ilmetilo (intermedio 6C)] se saponificaron para proporcionar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro. EM: 471,2 (MH⁺, 1Cl).

Ejemplo 76

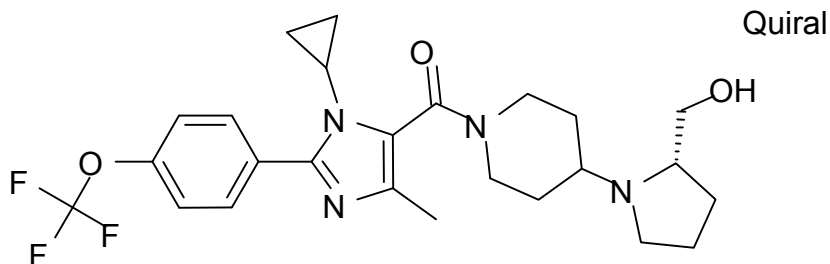
[3-Ciclopropil-5-metil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-3*H*-imidazol-4-il]-[4-(pirrolidin-1-il-piperidin-il)-metanona



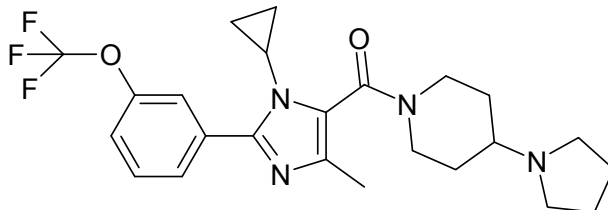
10 En analogía al procedimiento descrito para el ejemplo 2, el compuesto del título se obtuvo mediante acoplamiento de ácido 3-ciclopropil-5-metil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-3*H*-imidazol-4-carboxílico (intermedio 7) con 4-pirrolidin-1-il-piperidina para proporcionar el compuesto del título como un sólido amorfo blanquecino. EM: 463,3 (MH⁺).

Ejemplo 77

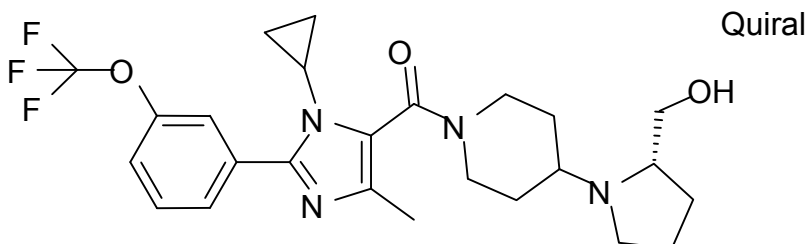
15 **[3-Ciclopropil-5-metil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-3*H*-imidazol-4-il]-[4-((S)-2-hidroxi-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-metanona**



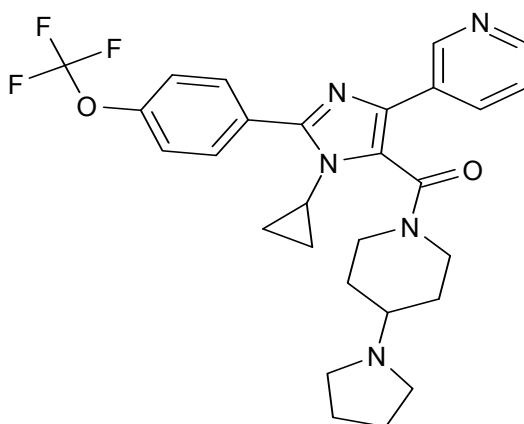
20 En analogía al procedimiento descrito para el ejemplo 2, el compuesto del título se obtuvo mediante acoplamiento de ácido 3-ciclopropil-5-metil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-3*H*-imidazol-4-carboxílico (intermedio 7) con diclorhidrato de ((S)-1-piperidin-4-il-pirrolidin-2-il)-metanol [preparado como se ha descrito para diclorhidrato de ((R)-1-piperidin-4-il-pirrolidin-2-il)-metanol (intermedio 2), pero empezando a partir de (S)-(-)-pirrolidin-2-il-metanol] para proporcionar el compuesto del título como un sólido amorfo blanquecino. EM: 493,3 (MH⁺).

Ejemplo 78**[3-Ciclopropil-5-metil-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-3H-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona**

5 En analogía al procedimiento descrito para el ejemplo 2, el compuesto del título se obtuvo mediante acoplamiento del ácido 3-ciclopropil-5-metil-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-3H-imidazol-4-carboxílico (preparado en analogía a la secuencia descrita para la preparación del intermedio 7, pero utilizando cloruro de 3-trifluorometoxi-benzoilo en lugar de cloruro de 4-trifluorometoxi-benzoilo en el paso 7B) con 4-pirrolidin-1-il-piperidina para proporcionar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro. EM: 463,3 (MH⁺).

Ejemplo 79**[3-Ciclopropil-5-metil-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-3H-imidazol-4-il]-[4-((S)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-metanona**

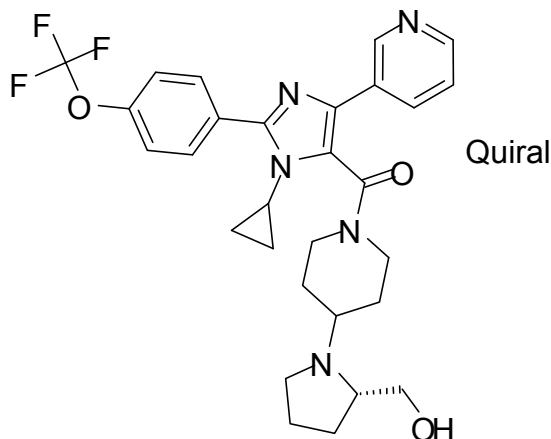
15 En analogía al procedimiento descrito para el ejemplo 2, el compuesto del título se obtuvo mediante acoplamiento de ácido 3-ciclopropil-5-metil-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-3H-imidazol-4-carboxílico (véase el ejemplo 78) con diclorhidrato de ((S)-1-piperidin-4-il-pirrolidin-2-il)-metanol [preparado como se ha descrito para diclorhidrato de ((R)-1-piperidin-4-il-pirrolidin-2-il)-metanol (intermedio 2), pero empezando a partir de (S)-(-)-pirrolidin-2-il-metanol] para proporcionar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro. EM: 493,3 (MH⁺).

Ejemplo 80**[3-Ciclopropil-5-piridin-3-il-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-3H-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona**

25 En analogía al procedimiento descrito para el ejemplo 2, el compuesto del título se obtuvo mediante acoplamiento de la sal sódica del ácido 3-ciclopropil-5-piridin-3-il-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-3H-imidazol-4-carboxílico (intermedio 8) con 4-pirrolidin-1-il-piperidina para proporcionar el compuesto del título como un sólido amorfo blanquecino. EM: 526,4

(MH⁺).**Ejemplo 81**

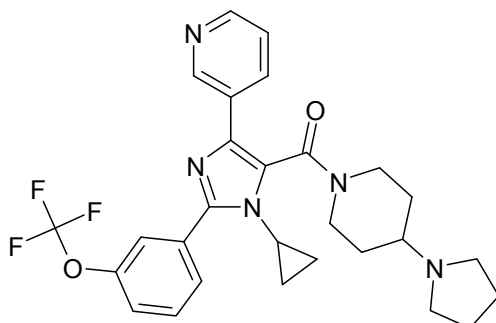
5 **[3-Ciclopropil-5-piridin-3-il-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-3H-imidazol-4-il]-[4-((S)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-metanona**



10 En analogía al procedimiento descrito para el ejemplo 2, el compuesto del título se obtuvo mediante acoplamiento de la sal sódica del ácido 3-ciclopropil-5-piridin-3-il-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-3H-imidazol-4-carboxílico (intermedio 8) con diclorhidrato de ((S)-1-piperidin-4-il-pirrolidin-2-il)-metanol [preparado como se ha descrito para diclorhidrato de ((R)-1-piperidin-4-il-pirrolidin-2-il)-metanol (intermedio 2), pero empezando a partir de (S)-(-)-pirrolidin-2-il-metanol] para proporcionar el compuesto del título como un sólido amorfo blanquecino. EM: 556,4 (MH⁺).

Ejemplo 82

15 **[3-Ciclopropil-5-piridin-3-il-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-3H-imidazol-4-il]-[4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il]-metanona**

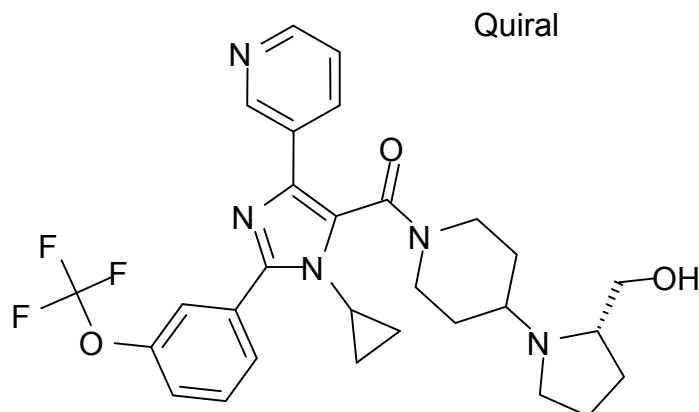


20 En analogía al procedimiento descrito para el ejemplo 2, el compuesto del título se obtuvo mediante acoplamiento de la sal sódica del ácido 3-ciclopropil-5-piridin-3-il-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-3H-imidazol-4-carboxílico (preparado en analogía a la secuencia descrita para la preparación del intermedio 8, pero utilizando [ciclopropil-(3-trifluorometoxi-benzoil)-amino]-acetato de etilo en lugar de [ciclopropil-(4-trifluorometoxi-benzoil)-amino]-acetato de etilo en el paso 8A) con 4-pirrolidin-1-il-piperidina para proporcionar el compuesto del título como un sólido amorfo blanquecino. EM: 526,4 (MH⁺).

Ejemplo 83

[3-Ciclopropil-5-piridin-3-il-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-3H-imidazol-4-il]-[4-((S)-2-hidroxi-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-metanona

5



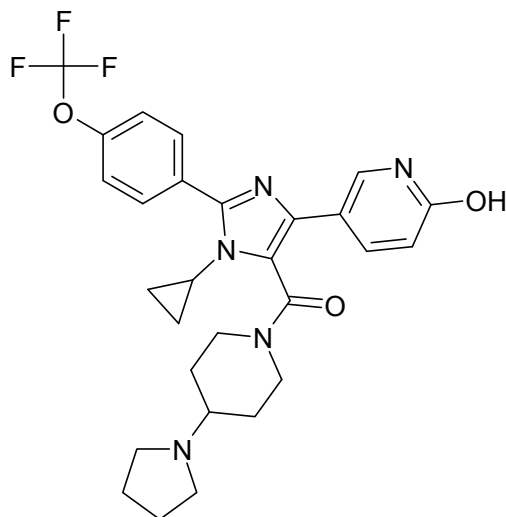
10

En analogía al procedimiento descrito para el ejemplo 2, el compuesto del título se obtuvo mediante acoplamiento de la sal sódica del ácido 3-ciclopropil-5-piridin-3-il-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-3H-imidazol-4-carboxílico (véase el ejemplo 82) con diclorhidrato de ((S)-1-piperidin-4-il-pirrolidin-2-il)-metanol [preparado como se ha descrito para el diclorhidrato de ((R)-1-piperidin-4-il-pirrolidin-2-il)-metanol (intermedio 2), pero empezando a partir de (S)-(-)-pirrolidin-2-il-metanol] para proporcionar el compuesto del título como un sólido amorfo blanquecino. EM: 556,4 (MH⁺).

Ejemplo 84

[3-Ciclopropil-5-(6-hidroxi-piridin-3-il)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-3H-imidazol-4-il]-[4-(pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-metanona

15

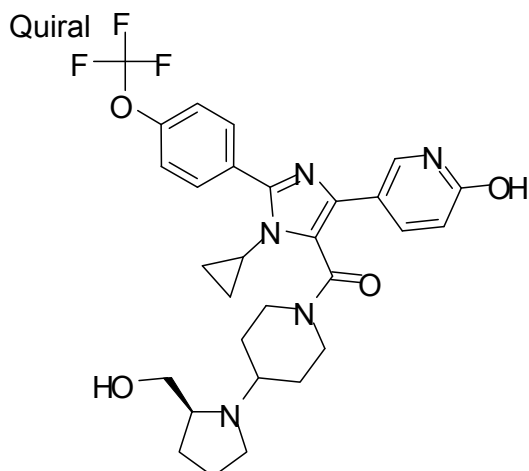


20

En analogía al procedimiento descrito para el ejemplo 2, el compuesto del título se obtuvo mediante acoplamiento del ácido 3-ciclopropil-5-(6-hidroxi-piridin-3-il)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-3H-imidazol-4-carboxílico (intermedio 9) con 4-pirrolidin-1-il-piperidina para proporcionar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro. EM: 542,4 (MH⁺).

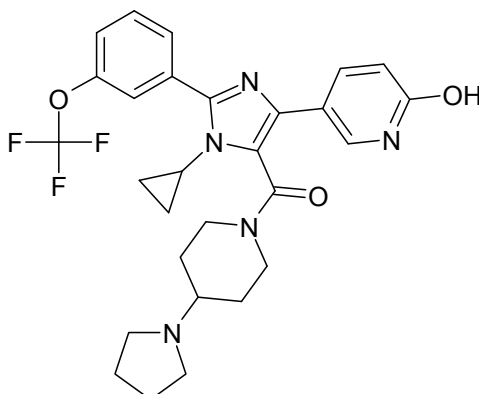
Ejemplo 85

[3-Ciclopropil-5-(6-hidroxi-piridin-3-il)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-3H-imidazol-4-il]-[4-((S)-2-hidroxi-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-metanona



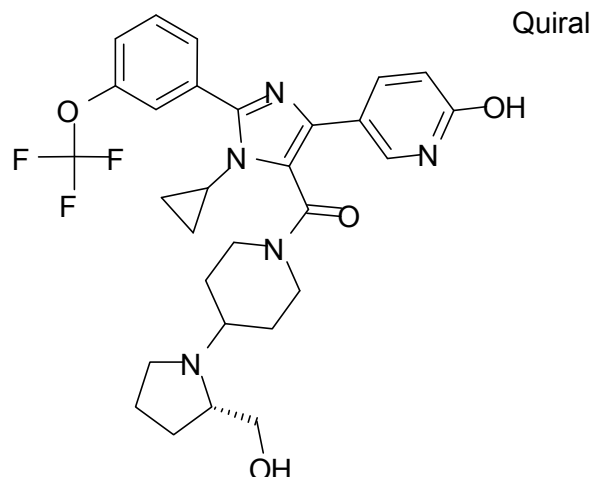
En analogía al procedimiento descrito para el ejemplo 2, el compuesto del título se obtuvo mediante acoplamiento del ácido 3-ciclopropil-5-(6-hidroxi-piridin-3-il)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-3*H*-imidazol-4-carboxílico (intermedio 9) con diclorhidrato de ((*S*)-1-piperidin-4-il-pirrolidin-2-il)-metanol [preparado como se ha descrito para diclorhidrato de ((*R*)-1-piperidin-4-il-pirrolidin-2-il)-metanol (intermedio 2), pero empezando a partir de (*S*)-(-)-pirrolidin-2-il-metanol] para proporcionar el compuesto del título como un sólido amorfo de color amarillo. EM: 572,4 (MH⁺).

Ejemplo 86
[3-Ciclopropil-5-(6-hidroxi-piridin-3-il)-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-3*H*-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona



En analogía al procedimiento descrito para el ejemplo 2, el compuesto del título se obtuvo mediante acoplamiento del ácido 3-ciclopropil-5-(6-hidroxi-piridin-3-il)-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-3*H*-imidazol-4-carboxílico (preparado en analogía a la secuencia descrita para la preparación del intermedio 9, utilizando [ciclopropil-(3-trifluorometoxi-benzoil)-amino]-acetato de etilo en lugar de [ciclopropil-(4-trifluorometoxi-benzoil)-amino]-acetato de etilo en el paso 9A) con 4-pirrolidin-1-il-piperidina para proporcionar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro. EM: 542,4 (MH⁺).

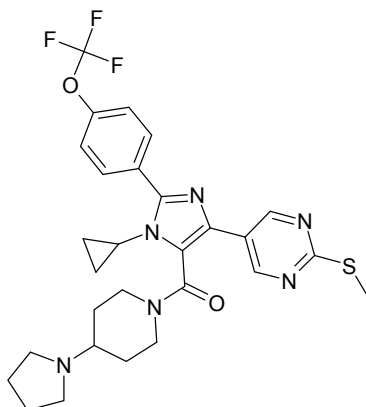
Ejemplo 87
[3-Ciclopropil-5-(6-hidroxi-piridin-3-il)-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-3*H*-imidazol-4-il]-[4-((*S*)-2-hidroxi-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-metanona



- 5 En analogía al procedimiento descrito para el ejemplo 2, el compuesto del título se obtuvo mediante acoplamiento del ácido 3-ciclopropil-5-(6-hidroxi-piridin-3-il)-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-3*H*-imidazol-4-carboxílico (véase el ejemplo 86) con diclorhidrato de ((*S*)-1-piperidin-4-il-pirrolidin-2-il)-metanol [preparado como se ha descrito para diclorhidrato de ((*R*)-1-piperidin-4-il-pirrolidin-2-il)-metanol (intermedio 2), pero empezando a partir de (*S*)-(-)-pirrolidin-2-il-metanol] para proporcionar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro. EM: 572,4 (MH⁺).

Ejemplo 88

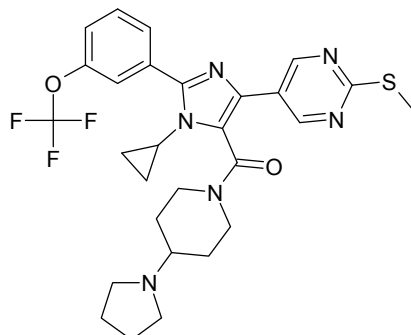
[3-Ciclopropil-5-(2-metilsulfanil-pirimidin-5-il)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-3*H*-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona



- 10 En analogía al procedimiento descrito para el ejemplo 2, el compuesto del título se obtuvo mediante acoplamiento de la sal sódica del ácido 3-ciclopropil-5-(2-metilsulfanil-pirimidin-5-il)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-3*H*-imidazol-4-carboxílico (intermedio 10) con 4-pirrolidin-1-il-piperidina para proporcionar el compuesto del título como un sólido amorfo de color amarillo. EM: 573,2 (MH⁺).

Ejemplo 89

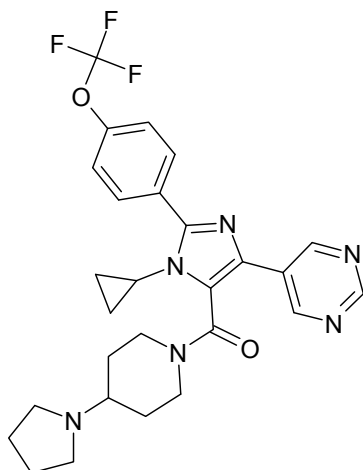
[3-Ciclopropil-5-(2-metilsulfanil-pirimidin-5-il)-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-3*H*-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona



En analogía al procedimiento descrito para el ejemplo 2, el compuesto del título se obtuvo mediante acoplamiento de

5 3-ciclopropil-5-(2-metilsulfanil-pirimidin-5-il)-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-3*H*-imidazol-4-carboxílico sal sódica del ácido (preparado en analogía a la secuencia descrita para la preparación del intermedio 10, pero utilizando [ciclopropil-(3-trifluorometoxi-benzoil)-amino]-acetato de etilo en lugar de [ciclopropil-(4-trifluorometoxi-benzoil)-amino]-acetato de etilo en el paso 10A) con 4-pirrolidin-1-il-piperidina para proporcionar el compuesto del título como un sólido amorfo de color amarillo. EM: 573,2 (MH⁺).

Ejemplo 90

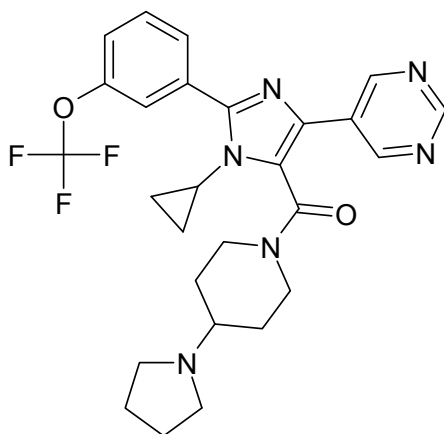


[3-Ciclopropil-5-pirimidin-5-il-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-3*H*-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona

10 A una solución de 0,08 g (0,14 mmol) de [3-ciclopropil-5-(2-metilsulfanil-pirimidin-5-il)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-3*H*-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona (ejemplo 88) en 1 ml de EtOH se le añadió una espátula generosa de Rainey níquel. La mezcla se agitó durante 15 minutos tras dicho tiempo la reacción se filtró sobre Hyflo y se concentró. La purificación mediante cromatografía rápida en columna [CH₂Cl₂/ MeOH 8:2] proporcionó 0,03 g (38%) del compuesto del título como un sólido amorfo incoloro. EM: 527,2 (MH⁺)

Ejemplo 91

15 **[3-Ciclopropil-5-pirimidin-5-il-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-3*H*-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona**

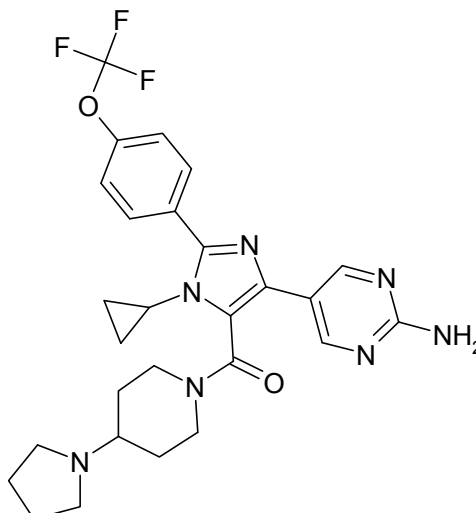


20 En analogía al procedimiento descrito para el ejemplo 90, la [3-ciclopropil-5-(2-metilsulfanil-pirimidin-5-il)-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-3*H*-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona (ejemplo 89) se trató con Níquel Rainey en etanol para proporcionar el compuesto del título como un sólido amorfo de color amarillo. EM: 527,2 (MH⁺).

Ejemplo 92

[5-(2-Amino-pirimidin-5-il)-3-ciclopropil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-3*H*-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona

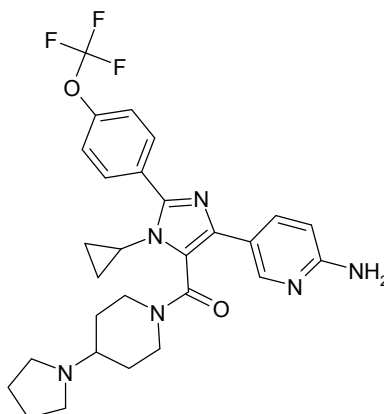
Se disolvió 0,06 g (0,1 mmol) de [3-ciclopropil-5-(2-metilsulfanil-pirimidin-5-il)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-3*H*-imidazol-4-



5 il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona (ejemplo 88) en 1 ml de DMA y 0,5 ml de hidrazina monohidrato. La mezcla se calentó a 100°C durante 24 h tras dicho tiempo el solvente se evaporó, después se re-disolvió en EtOH y se añadió una espátula generosa de Rainey níquel. La mezcla se agitó durante 1 h tras dicho tiempo se filtró sobre Hyflo y se concentró. La purificación mediante cromatografía rápida en columna [CH₂Cl₂/MeOH 8:2] proporcionó 0,01 g (17%) del compuesto del título como un sólido amorfo incoloro. EM: 542,2(MH⁺).

Ejemplo 93

[5-(6-Amino-piridin-3-il)-3-ciclopropil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-3H-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-



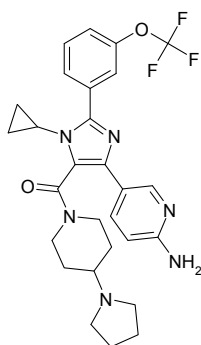
metanona

10 Se disolvió 0,2 g (0,2 mmol) de [3-ciclopropil-5-(6-dibencilamino-piridin-3-il)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-3H-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona (intermedio 11) en 3 ml de HBr/ ácido acético y la mezcla se calentó a 100°C durante 24 h. El solvente se evaporó y el residuo se recogió en CH₂Cl₂, se lavó con solución saturada de hidrógeno carbonato sódico, se secó con sulfato sódico y se concentró. La purificación mediante cromatografía rápida en columna [CH₂Cl₂/MeOH 8:2] proporcionó 0,05 g (39%) del compuesto del título como un sólido amorfo incoloro. EM: 541,2 (MH⁺)

Ejemplo 94

[5-(6-Amino-piridin-3-il)-3-ciclopropil-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-3H-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona

20



5

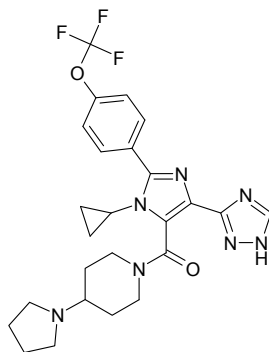
10

15

En analogía al procedimiento descrito para el ejemplo 93, el compuesto del título se obtuvo mediante reacción de [3-ciclopropil-5-(6-dibenzilamino-piridin-3-il)-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-3H-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona (preparado en analogía a la secuencia descrita para la preparación del intermedio 11, pero utilizando [ciclopropil-(3-trifluorometoxi-benzoil)-amino]-acetato de etilo en lugar de [ciclopropil-(4-trifluorometoxi-benzoil)-amino]-acetato de etilo en el paso 11A) con HBr/ ácido acético a 100°C como un sólido amorfo de color amarillo. EM: 541,2 (MH⁺).

Ejemplo 95

[3-Ciclopropil-5-(1H-[1,2,4]triazol-3-il)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-3H-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-

20 **il)-metanona**

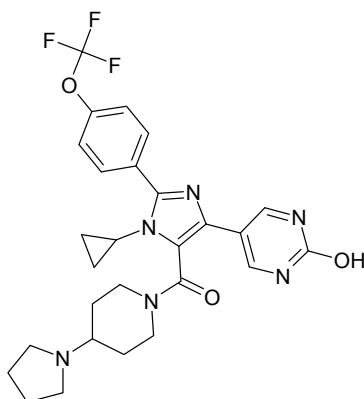
25

Una solución de 0,07 g (0,1 mmol) de [5-(1-bencil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-3-ciclopropil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-3H-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona (intermedio 12) y una espátula generosa de paladio al 10% sobre carbón activo en 1 ml de MeOH acidificada mediante la adición de unas cuantas gotas de HCl al 25% se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 16 h. Entonces, la mezcla se filtró sobre Hyflo, se concentró y el residuo se recogió en CH₂Cl₂. La fase orgánica se lavó con solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, se secó con sulfato sódico y se concentró. La purificación mediante cromatografía rápida en columna [CH₂Cl₂/MeOH 9:1 hasta 8:2] proporcionó 0,04 g (64%) del compuesto del título como un sólido amorfo incoloro. EM: 516,2 (MH⁺).

Ejemplo 96

30

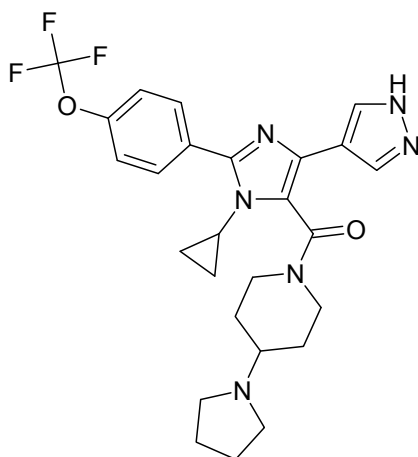
[3-Ciclopropil-5-(2-hidroxi-pirimidin-5-il)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-3H-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona



5 Una solución de 0,06 g (0,1 mmol) de [3-ciclopropil-5-(2-metilsulfanil-pirimidin-5-il)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-3*H*-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona (ejemplo 88) y 0,1 ml de solución 6M de hidróxido sódico en 0,5 ml de DMSO se calentó a 100°C durante 3 h. El DMSO se eliminó utilizando un cartucho Isolute SPE 103, y el producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa proporcionando 0,01 g (22%) del compuesto del título como un sólido amorfo incoloro. EM: 543,2 (MH⁺).

Ejemplo 97

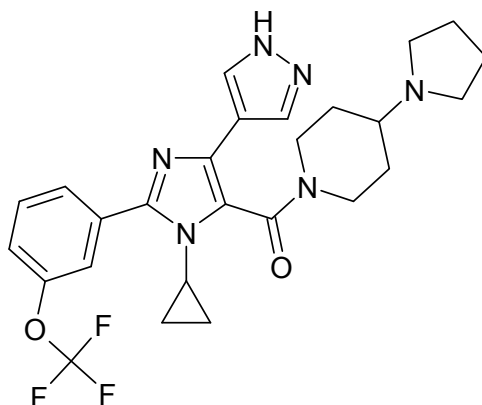
10 **[3-Ciclopropil-5-(1*H*-pirazol-4-il)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-3*H*-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona**



15 En analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 95, el compuesto del título se obtuvo a partir de [5-(1-bencil-1*H*-pirazol-4-il)-3-ciclopropil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-3*H*-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona (intermedio 13) mediante hidrogenación con paladio al 10% sobre carbón para proporcionar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro. EM: 515,2 (MH⁺).

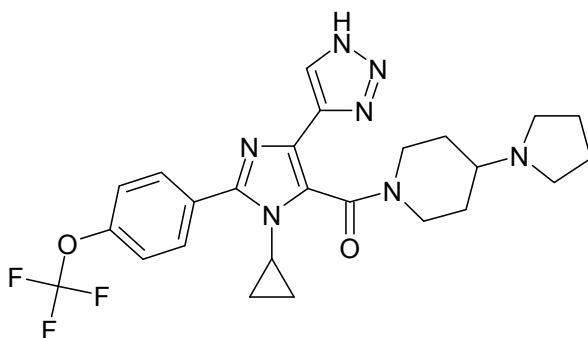
Ejemplo 98

[3-Ciclopropil-5-(1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-3*H*-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona



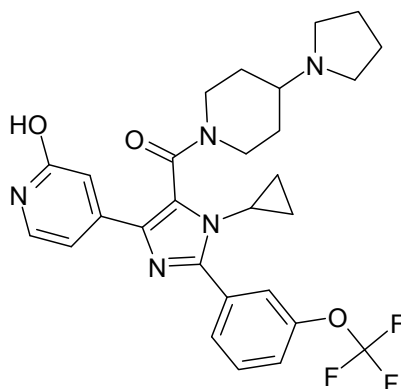
5 En analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 95, el compuesto del título se obtuvo a partir de [5-(1-bencil-1*H*-pirazol-4-il)-3-ciclopropil-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-3*H*-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona (preparado en analogía a la secuencia descrita para la preparación del intermedio 13, pero utilizando [ciclopropil-(3-trifluorometoxi-benzoil)-amino]-acetato de etilo en lugar de [ciclopropil-(4-trifluorometoxi-benzoil)-amino]-acetato de etilo en el paso 13A) mediante hidrogenación con paladio al 10% sobre carbón para proporcionar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro. EM: 515,2 (MH⁺).

10 **Ejemplo 99**
[3-Ciclopropil-5-(1*H*-[1,2,3]triazol-4-il)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-3*H*-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona



15 En analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 95, el compuesto del título se obtuvo a partir de [5-(1-bencil-1*H*-[1,2,3]triazol-4-il)-3-ciclopropil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-3*H*-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona (intermedio 14) mediante hidrogenación con paladio al 10% sobre carbón para proporcionar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro. EM: 516,2 (MH⁺).

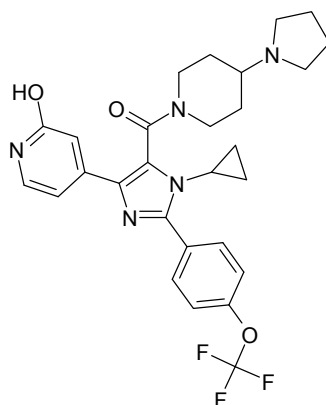
20 **Ejemplo 100**
[3-Ciclopropil-5-(2-hidroxi-piridin-4-il)-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-3*H*-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona



En analogía al procedimiento descrito para el ejemplo 2, el compuesto del título se obtuvo mediante acoplamiento del ácido 3-ciclopropil-5-(2-hidroxi-piridin-4-il)-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-3*H*-imidazol-4-carboxílico (preparado en analogía a la secuencia descrita para la preparación del intermedio 9, pero utilizando [ciclopropil-(3-trifluorometoxi-benzoil)-amino]-acetato de etilo en lugar de [ciclopropil-(4-trifluorometoxi-benzoil)-amino]-acetato de etilo y ácido 2-benciloxi-isonicotínico en lugar de ácido 6-benciloxi-nicotínico en el paso 9A) con 4-pirrolidin-1-il-piperidina para proporcionar el compuesto del título como un sólido amorfo de color amarillo. EM: 542,2 (MH⁺).

Ejemplo 101

[3-Ciclopropil-5-(2-hidroxi-piridin-4-il)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-3*H*-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-

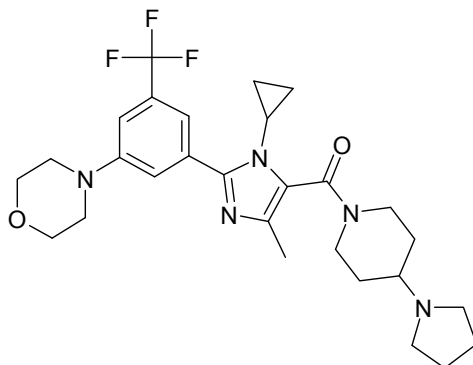


il)-metanona

En analogía al procedimiento descrito para el ejemplo 2, el compuesto del título se obtuvo mediante acoplamiento del ácido 3-ciclopropil-5-(2-hidroxi-piridin-4-il)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-3*H*-imidazol-4-carboxílico (preparado en analogía a la secuencia descrita para la preparación del intermedio 9, pero utilizando ácido 2-benciloxi-isonicotínico en lugar de ácido 6-benciloxi-nicotínico en el paso 9A) con 4-pirrolidin-1-il-piperidina para proporcionar el compuesto del título como un sólido amorfo de color amarillo. EM: 542,2 (MH⁺).

Ejemplo 102

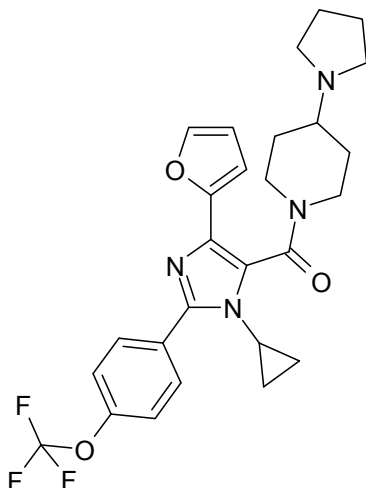
[3-Ciclopropil-5-metil-2-(3-morfolin-4-il-5-trifluorometil-fenil)-3*H*-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona



5 En analogía al procedimiento descrito para el ejemplo 2, el compuesto del título se obtuvo mediante acoplamiento del ácido 3-ciclopropil-5-metil-2-(3-morfolin-4-il-5-trifluorometil-fenil)-3*H*-imidazol-4-carboxílico (intermedio 15) con 4-pirrolidin-1-il-piperidina para proporcionar el compuesto del título como un sólido amorfo de color amarillo. EM: 532,2 (MH⁺).

Ejemplo 103

[3-Ciclopropil-5-furan-2-il-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-3*H*-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona

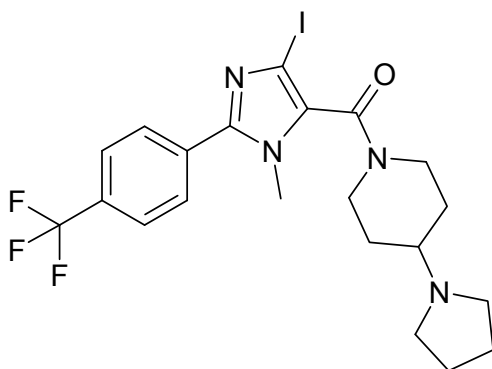


10 En analogía al procedimiento descrito para el ejemplo 2, el compuesto del título se obtuvo mediante acoplamiento del ácido 3-ciclopropil-5-furan-2-il-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-3*H*-imidazol-4-carboxílico (intermedio 16) con 4-pirrolidin-1-il-piperidina para proporcionar el compuesto del título como un aceite de color marrón claro. EM: 515,3 (MH⁺).

Ejemplo 104

[5-Yodo-3-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-3*H*-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona

15

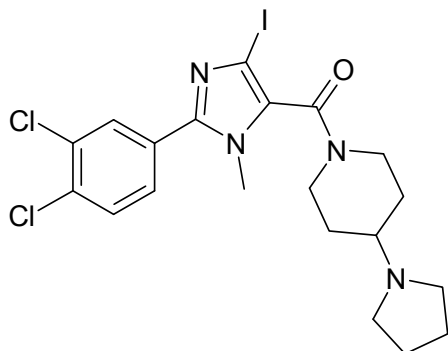


20 En analogía a los procedimientos descritos para los intermedios 1B, 1D-F y al procedimiento descrito para el ejemplo 2, el compuesto del título se obtuvo mediante i) transformación de 4-trifluorometil-benzaldehído en 2-(4-trifluorometil-fenil)-1*H*-imidazol; ii) yodación de 2-(4-trifluorometil-fenil)-1*H*-imidazol para proporcionar 4,5-diyodo-2-(4-trifluorometil-fenil)-1*H*-imidazol; iii) metilación de 4,5-diyodo-2-(4-trifluorometil-fenil)-1*H*-imidazol para proporcionar 4,5-diyodo-1-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-1*H*-imidazol; iv) carboxilación de 4,5-diyodo-1-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-1*H*-imidazol para proporcionar el ácido 5-yodo-3-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-3*H*-imidazol-4-carboxílico; v) acoplamiento del ácido 5-yodo-3-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-3*H*-imidazol-4-carboxílico con 4-pirrolidin-1-il-piperidina para proporcionar el compuesto del título como un sólido amorfo de color amarillo. EM: 533,2 (MH⁺).

25

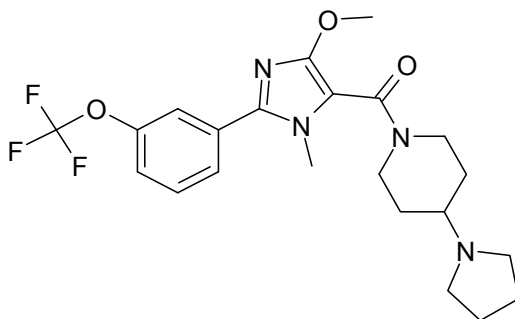
Ejemplo 105**[2-(3,4-Dicloro-fenil)-5-yodo-3-metil-3H-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona**

5



En analogía a los procedimientos descritos para los intermedios 1B, 1D-F y al procedimiento descrito para el ejemplo 2, el compuesto del título se obtuvo mediante i) transformación de 3,4-dicloro-benzaldehído en 2-(3,4-dicloro-fenil)-1H-imidazol; ii) yodación de 2-(3,4-dicloro-fenil)-1H-imidazol para proporcionar 2-(3,4-dicloro-fenil)-4,5-diyodo-1H-imidazol; iii) metilación de 2-(3,4-dicloro-fenil)-4,5-diyodo-1H-imidazol para proporcionar 2-(3,4-dicloro-fenil)-4,5-diyodo-1-metil-1H-imidazol; iv) carboxilación de 2-(3,4-dicloro-fenil)-4,5-diyodo-1-metil-1H-imidazol para proporcionar el ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-5-yodo-3-metil-3H-imidazol-4-carboxílico; v) acoplamiento del ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-5-yodo-3-metil-3H-imidazol-4-carboxílico con 4-pirrolidin-1-il-piperidina para proporcionar el compuesto del título como un sólido amorfo de color marrón claro. EM: 533,1 (MH⁺, 2Cl).

15

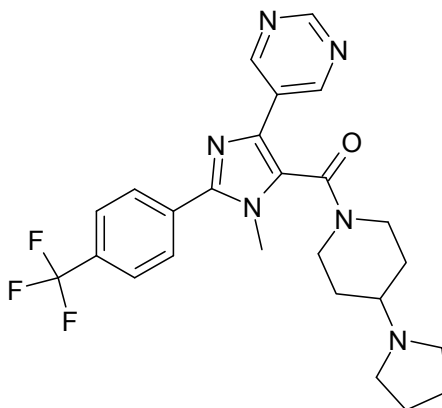
Ejemplo 106**[5-Metoxi-3-metil-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-3H-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona**

En analogía al procedimiento descrito para el ejemplo 2, el compuesto del título se obtuvo mediante acoplamiento del ácido 5-metoxi-3-metil-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-3H-imidazol-4-carboxílico (intermedio 17) con 4-pirrolidin-1-il-piperidina para proporcionar el compuesto del título como un aceite de color marrón claro. EM: 453,3 (MH⁺).

20

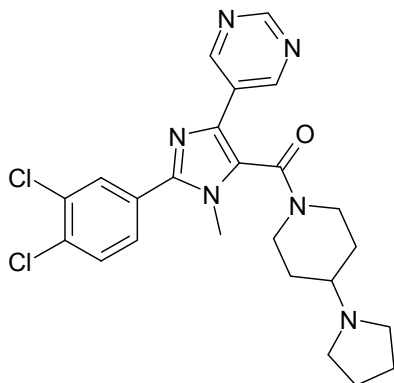
Ejemplo 107**[3-Metil-5-pirimidin-5-il-2-(4-trifluorometil-fenil)-3H-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona**

25



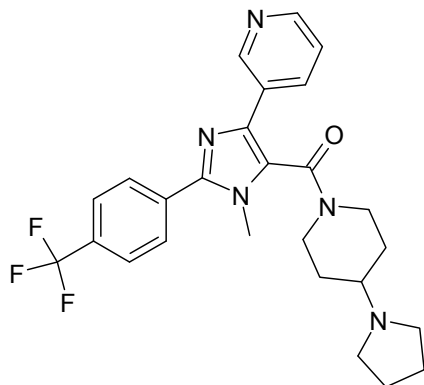
En analogía al procedimiento descrito para el ejemplo 7, la [5-yodo-3-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-3*H*-imidazol-4-il]-
(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona (ejemplo 104) se hizo reaccionar con ácido pirimidina-5-il-borónico para
proporcionar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro. EM: 485,3 (MH⁺).

5

Ejemplo 108**[2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-metil-5-pirimidin-5-il-3*H*-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona**

En analogía al procedimiento descrito para el ejemplo 7, la [2-(3,4-dicloro-fenil)-5-yodo-3-metil-3*H*-imidazol-4-il]-(4-
pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona (ejemplo 105) se hizo reaccionar con ácido pirimidina-5-il-borónico para
proporcionar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro. EM: 485,3 (MH⁺, 2Cl).

10

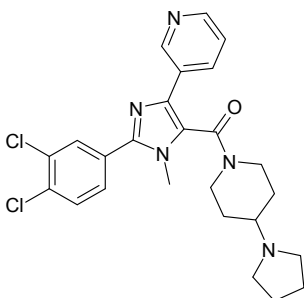
Ejemplo 109**[3-Metil-5-piridin-3-il-2-(4-trifluorometil-fenil)-3*H*-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona**

En analogía al procedimiento descrito para el ejemplo 7, la [5-yodo-3-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-3*H*-imidazol-4-il]-
(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona (ejemplo 104) se hizo reaccionar con ácido piridina-3-il-borónico para
proporcionar el compuesto del título como un sólido amorfo de color amarillo claro. EM: 484,3 (MH⁺).

15

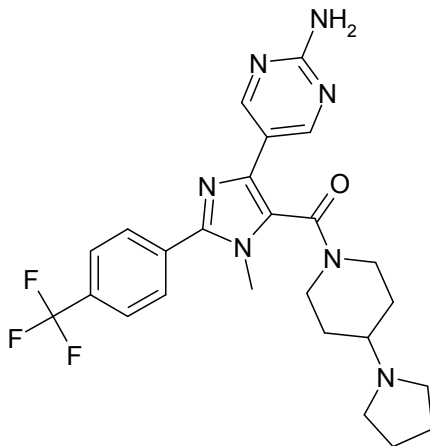
Ejemplo 110**[2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-metil-5-piridin-3-il-3*H*-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona**

20



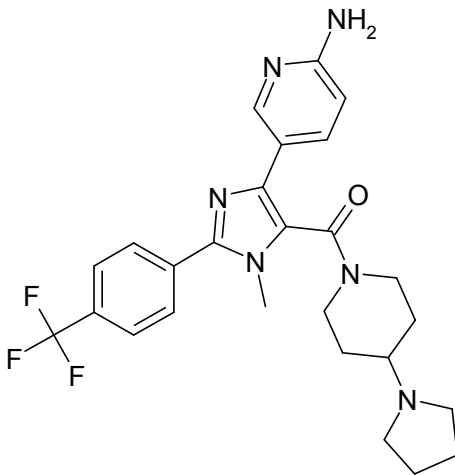
En analogía al procedimiento descrito para el ejemplo 7, la [2-(3,4-dicloro-fenil)-5-yodo-3-metil-3*H*-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona (ejemplo 105) se hizo reaccionar con ácido piridina-3-il-borónico para proporcionar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro. EM: 484,3 (MH⁺, 2Cl).

5 **Ejemplo 111**
[5-(2-Amino-pirimidin-5-il)-3-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-3*H*-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona



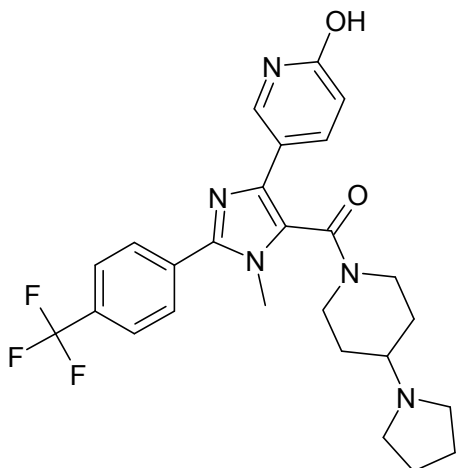
10 En analogía al procedimiento descrito para el ejemplo 7, la [5-yodo-3-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-3*H*-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona (ejemplo 104) se hizo reaccionar con ácido 2-amino-pirimidin-5-il-borónico para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro. EM: 499,7 (MH⁺).

15 **Ejemplo 112**
[5-(6-Amino-piridin-3-il)-3-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-3*H*-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona



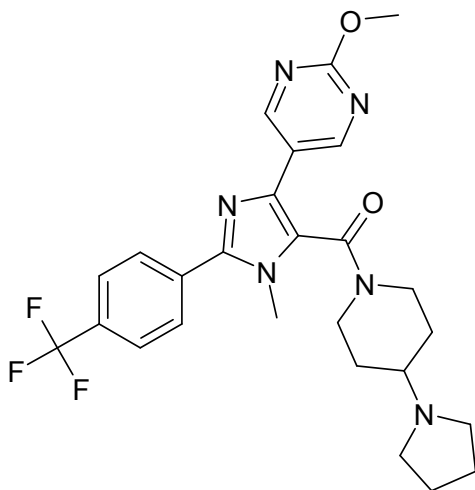
En analogía al procedimiento descrito para el ejemplo 7, la [5-yodo-3-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-3*H*-imidazol-4-il]-
(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona (ejemplo 104) se hizo reaccionar con el ácido 6-amino-piridin-3-il-borónico
para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanquecino. EM: 499,2 (MH⁺).

5 **Ejemplo 113**
**[5-(6-Hidroxi-piridin-3-il)-3-metil-2-(4-trifluoro-metil-fenil)-3*H*-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperi-din-1-il)-
metanona**



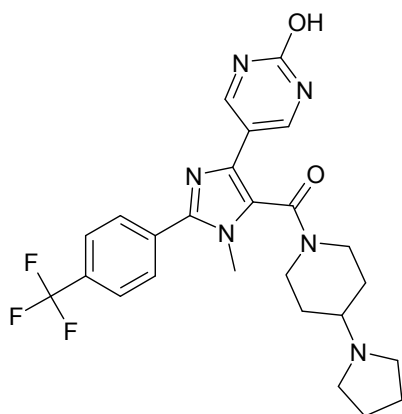
10 En analogía al procedimiento descrito para el ejemplo 7, la [5-yodo-3-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-3*H*-imidazol-4-il]-
(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona (ejemplo 104) se hizo reaccionar el éster pinacólico del ácido con 6-hidroxi-
piridin-3-il-borónico para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanquecino. EM: 500,2 (MH⁺).

Ejemplo 114
**[5-(2-Metoxi-pirimidin-5-il)-3-metil-2-(4-trifluoro-metil-fenil)-3*H*-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperi-din-1-il)-
metanona**



15 En analogía al procedimiento descrito para el ejemplo 7, la [5-yodo-3-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-3*H*-imidazol-4-il]-
(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona (ejemplo 104) se hizo reaccionar con el ácido 2-metoxi-pirimidin-5-il-borónico
para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro. EM: 515,3 (MH⁺).

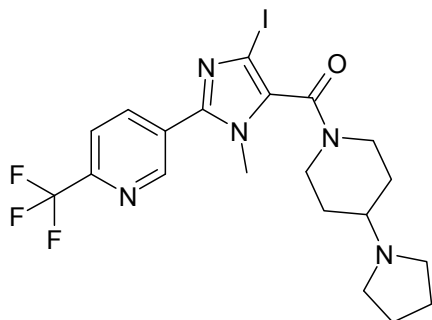
20 **Ejemplo 115**
**[5-(2-Hidroxi-pirimidin-5-il)-3-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-3*H*-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-
metanona**



Una solución de 0,25 g (0,49 mmol) de [5-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-3-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-3*H*-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona (ejemplo 114) en 10 ml de MeCl₂ se enfrió a 0 °C; después se añadieron 0,97 ml (1,0 mmol) de una solución de tribromuro de boro (1,0 molar en MeCl₂) y la mezcla de reacción se calentó hasta TA. Tras 3 horas, se vertió en hielo picado, se neutralizó con una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico, después se extrajo dos veces con MeCl₂; las fases orgánicas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se evaporaron para proporcionar 0,089 g (37 %) del compuesto del título como un sólido de color amarillo. EM: 501,2 (MH⁺).

Ejemplo 116

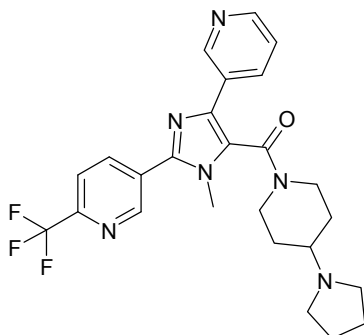
[5-Yodo-3-metil-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-3*H*-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona



En analogía a los procedimientos descritos para los intermedios 1B, 1D-F y al procedimiento descrito para el ejemplo 2, el compuesto del título se obtuvo mediante i) transformación de 6-trifluorometil-piridina-3-carbaldehído en 5-(1*H*-imidazol-2-il)-2-trifluorometil-piridina; ii) yodación de 5-(1*H*-imidazol-2-il)-2-trifluorometil-piridina para proporcionar 5-(4,5-diyodo-1*H*-imidazol-2-il)-2-trifluorometil-piridina; iii) metilación de 5-(4,5-diyodo-1*H*-imidazol-2-il)-2-trifluorometil-piridina para proporcionar 5-(4,5-diyodo-1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-2-trifluorometil-piridina; iv) carboxilación de 5-(4,5-diyodo-1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-2-trifluorometil-piridina para proporcionar el ácido 5-yodo-3-metil-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-3*H*-imidazol-4-carboxílico; v) acoplamiento del ácido 5-yodo-3-metil-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-3*H*-imidazol-4-carboxílico con 4-pirrolidin-1-il-piperidina para proporcionar el compuesto del título como un sólido amorfo de color blanquecino. EM: 534,1 (MH⁺).

Ejemplo 117

[3-Metil-5-piridin-3-il-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-3*H*-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona

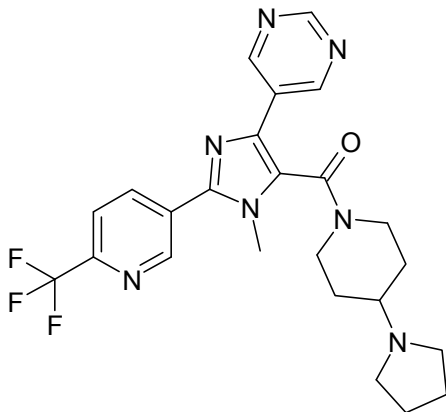


En analogía al procedimiento descrito para el ejemplo 7, [5-yodo-3-metil-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-3*H*-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona (ejemplo 116) se hizo reaccionar con ácido piridina-3-il-borónico para proporcionar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro. EM: 485,4 (MH⁺).

5

Ejemplo 118

[3-Metil-5-pirimidin-5-il-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-3*H*-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona



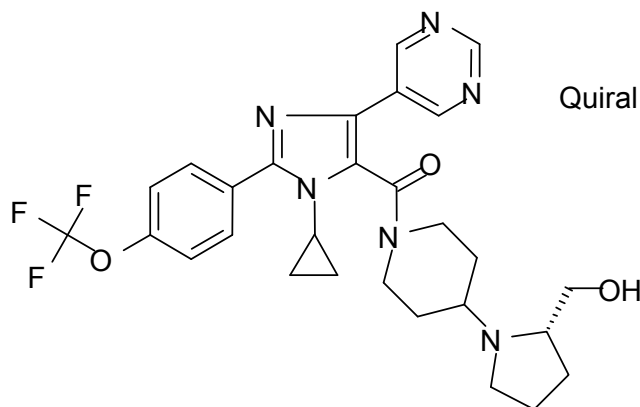
En analogía al procedimiento descrito para el ejemplo 7, la [5-yodo-3-metil-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-3*H*-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona (ejemplo 116) se hizo reaccionar con ácido pirimidina-5-il-borónico para proporcionar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro. EM: 486,3 (MH⁺).

10

Ejemplo 119

[3-Ciclopropil-5-pirimidin-5-il-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-3*H*-imidazol-4-il]-[4-((*S*)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-metanona

15



En analogía a los procedimientos descritos para el ejemplo 90, al intermedio 9C y al procedimiento descrito para el ejemplo 2, el compuesto del título se obtuvo mediante i) tratamiento de 3-ciclopropil-5-(2-metilsulfanil-pirimidin-5-il)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-3*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo (intermedio 10B) con níquel Rainey en etanol para proporcionar 3-ciclopropil-5-pirimidin-5-il-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-3*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo; ii) saponificación de 3-ciclopropil-5-pirimidin-5-il-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-3*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo para proporcionar ácido 3-ciclopropil-5-pirimidin-5-il-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-3*H*-imidazol-4-carboxílico; iii) acoplamiento de ácido 3-ciclopropil-5-pirimidin-5-il-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-3*H*-imidazol-4-carboxílico con diclorhidrato de ((*S*)-1-piperidin-4-il-pirrolidin-2-il)-metanol [preparado como se ha descrito para diclorhidrato de ((*R*)-1-piperidin-4-il-pirrolidin-2-il)-metanol (intermedio 2), pero empezando a partir de (*S*)-(-)-pirrolidin-2-il-metanol] para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro. EM: 557,2 (MH⁺).

20

25

Ejemplo A

Pueden elaborarse de forma convencional los comprimidos recubiertos de película que contienen los siguientes ingredientes:

30

| Ingredientes | Por comprimido | |
|-----------------------------------|----------------|----------|
| Núcleo: | | |
| Compuesto de fórmula (I) | 10,0 mg | 200,0 mg |
| Celulosa microcristalina | 23,5 mg | 43,5 mg |
| Lactosa hidratada | 60,0 mg | 70,0 mg |
| Povidona K30 | 12,5 mg | 15,0 mg |
| Glicolato de almidón de maíz | 12,5 mg | 17,0 mg |
| Estearato magnésico | 1,5 mg | 4,5 mg |
| (Peso del núcleo) | 120,0 mg | 350,0 mg |
| Película de recubrimiento: | | |
| Hidroxiopropilo metilo celulosa | 3,5 mg | 7,0 mg |
| Polietilenglicol 6000 | 0,8 mg | 1,6 mg |
| Talco | 1,3 mg | 2,6 mg |
| Óxido de hierro (amarillo) | 0,8 mg | 1,6 mg |
| Dióxido de titanio | 0,8 mg | 1,6 mg |

- 5 El ingrediente activo se tamizó y se mezcló con celulosa microcristalina y la mezcla se granuló con una solución de polivinilpirrolidona en agua. El granulado se mezcló con glicolato de almidón sódico y estearato magnésico y se comprimió para proporcionar núcleos de 120 o 350 mg respectivamente. Los núcleos se lacaron con una solución acuosa/ suspensión de la película de recubrimiento mencionada antes.

Ejemplo B

Pueden elaborarse de forma convencional las cápsulas que contienen los siguientes ingredientes:

| Ingredientes | Por cápsula |
|--------------------------|-------------|
| Compuesto de fórmula (I) | 25,0 mg |
| Lactosa | 150,0 mg |
| Almidón de maíz | 20,0 mg |
| Talco | 5,0 mg |

- 10 Los componentes se tamizaron y mezclaron y rellenaron en cápsulas de tamaño 2.

Ejemplo C

Las soluciones inyectables pueden tener la siguiente composición:

| | |
|----------------------------------|-------------------|
| Compuesto de fórmula (I) | 3,0 mg |
| Polietilenglicol 400 | 150,0 mg |
| Ácido acético | c.s. hasta pH 5,0 |
| Agua para soluciones inyectables | hasta 1,0 ml |

- 15 El ingrediente activo se disolvió en una mezcla de Polietilenglicol 400 y agua para inyección (parte). El pH se ajustó a 5,0 con ácido acético. El volumen se ajustó a 1,0 ml mediante la adición de la cantidad residual de agua. La solución se filtró, se llenó en viales utilizando un exceso apropiado y se esterilizó.

Ejemplo D

Pueden elaborarse de forma convencional cápsulas de gelatina blanda que contienen los siguientes ingredientes:

| | |
|---|-----------------------|
| Contenido de la cápsula | |
| Compuesto de fórmula (I) | 5,0 mg |
| Cera amarilla | 8,0 mg |
| Aceite de semilla de soja hidrogenada | 8,0 mg |
| Aceites vegetales parcialmente hidrogenados | 34,0 mg |
| Aceite de semilla de soja | 110,0 mg |
| Peso del contenido de la cápsula | 165,0 mg |
| Cápsula de gelatina | |
| Gelatina | 75,0 mg |
| Glicerol 85 % | 32,0 mg |
| Karion 83 | 8,0 mg (materia seca) |
| Dióxido de titanio | 0,4 mg |
| Óxido de hierro amarillo | 1,1 mg |

- 25 El ingrediente activo se disolvió en una mezcla fundida del resto de ingredientes y la mezcla se rellenó en cápsulas de gelatina blanda de tamaño adecuado. Las cápsulas de gelatina blanda rellenas se trataron de acuerdo con los procedimientos normales.

Ejemplo E

Pueden elaborarse de forma convencional sobres que contienen los siguientes ingredientes:

| | |
|--|-----------|
| Compuesto de fórmula (I) | 50,0 mg |
| Lactosa, polvo fino | 1015,0 mg |
| Celulosa microcristalina (AVICEL PH 102) | 1400,0 mg |
| Carboximetilo celulosa sódica | 14,0 mg |
| Polivinilpirrolidona K 30 | 10,0 mg |
| Estearato magnésico | 10,0 mg |
| Aditivos aromatizantes | 1,0 mg |

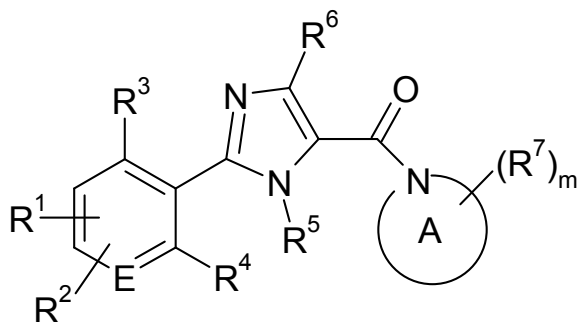
- 5 El ingrediente activo se mezcló con lactosa, celulosa microcristalina y carboximetilo celulosa sódica y se granuló con una mezcla de polivinilpirrolidona en agua. El granulado se mezcló con estearato magnésico y los aditivos aromatizantes y se rellenó en sobres.

Referencias:

- 10
- WO 03/037 332
 - Van Lommen G. et al., "Bioorganic & Medicinal Chemistry letters", vol 15 N°3, 2005, páginas 497-500;
 - Ohkubo M. et al., "Chemical and Pharmaceutical Bulletin", vol. 43 n°6, 1995, páginas 947-954.

REIVINDICACIONES

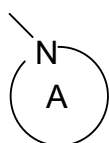
1. Compuestos de fórmula (I)



5

en los que

(I)



es heterociclilo, que es un radical monocíclico no aromático de cuatro a ocho átomos en el anillo, en el que uno o dos átomos en el anillo son átomos de nitrógeno, y los restantes átomos en el anillo son átomos de carbono;

10

E es N o CH, siempre que R¹ o R² puedan unirse a C, reemplazando el H;

R¹ y R² son independientemente hidrógeno, halógeno, alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆ o heterociclilo opcionalmente sustituido;

siempre que uno de entre R¹ y R² no sea hidrógeno;

15

R³ y R⁴ son independientemente hidrógeno, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆ o halógeno;

R⁵ es alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ o cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₆;

R⁶ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, trimetilsilanilalquilo C₁₋₆, heteroalquilo, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, hidroxialquenilo C₂₋₆, hidroxialquinilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆ -alquenilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆ -alquinilo C₂₋₆, trimetilsilanilalquenilo C₂₋₆, trimetilsilanilalquinilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, heteroalcoxi, cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, halógeno, ciano, fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, fenil-metoxi-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido;

20

m es 0, 1, 2, 3 o 4;

R⁷ es, cuando está unido a un átomo de carbono del anillo, independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, heteroalquilo, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, hidroxialquenilo C₂₋₆, hidroxialquinilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆ -alquenilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆ -alquinilo C₂₋₆, hidroxil, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, heteroalcoxi, halógeno, ciano, fenil opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, fenilalquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, nitro, carboxi, formilo, acilo, alcocarbonilo C₁₋₆, carbamoilo, aminocarbonilo sustituido con mono- o di-alquilo C₁₋₆, alquilotio C₁₋₆, alquilsulfino C₁₋₆ o alquilsulfonilo C₁₋₆ o amino opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, heteroalquilo, cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido y heterociclilo opcionalmente sustituido;

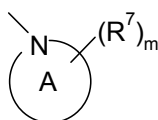
30

cuando está unido a un átomo de nitrógeno del anillo, independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, heteroalquilo, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, hidroxil-alquenilo C₂₋₆, hidroxialquinilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆ -alquenilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆ -alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido o cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido o heterocicilalquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido;

35

40

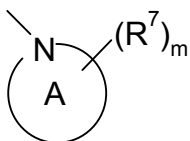
siempre que



45

contiene al menos un átomo de nitrógeno, que no está directamente unido a un grupo carbonilo o un heteroátomo; y

5



10

no contiene un átomo de nitrógeno, que está directamente unido a un heteroátomo; o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

en los que, a no ser que se indique de otra manera, el término "heterociclilo" significa un radical monocíclico no aromático de cuatro a siete átomos en el anillo, en el que de uno a tres átomos del anillo son heteroátomos independientemente seleccionados de entre N, O y S(O)_n (en el que n es un entero de 0 a 2) y los restantes átomos del anillo son C;

el término "heteroarilo" significa un radical monocíclico aromático de 5 o 6 átomos en el anillo, en el que entre uno y tres heteroátomos del anillo independientemente seleccionados de entre N, O y S, y los restantes átomos del anillo son C;

el término "cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido" significa un cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido por entre uno y tres sustituyentes independientemente seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, heteroalquilo, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, hidroxialquenilo C₂₋₆, hidroxialquinilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquenilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquinilo C₂₋₆, hidroxí, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, heteroalcoxi, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, halógeno, ciano, nitro, amino, amino sustituido por mono- o di-alquilo C₁₋₆, carboxi, formilo, acilo, alcóxicarbonilo C₁₋₆, carbamoilo, aminocarbonilo sustituido por mono- o di-alquilo C₁₋₆, alquilotio C₁₋₆, alquilsulfínilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆ y -NHCO-alquilo C₁₋₆;

el término "fenilo opcionalmente sustituido" significa un fenilo opcionalmente sustituido por entre uno y tres sustituyentes independientemente seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, heteroalquilo, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, hidroxí-alquenilo C₂₋₆, hidroxialquinilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquenilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquinilo C₂₋₆, hidroxí, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, heteroalcoxi, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, halógeno, ciano, nitro, amino, amino sustituido por mono- o di-alquilo C₁₋₆, carboxilo, formilo, acilo, alcóxicarbonilo C₁₋₆, carbamoilo, aminocarbonilo sustituido por mono- o di-alquilo C₁₋₆, alquilotio C₁₋₆, alquilsulfínilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆ y -NHCO-alquilo C₁₋₆;

el término "heterociclilo opcionalmente sustituido" significa un heterociclilo opcionalmente sustituido por entre uno y tres sustituyentes independientemente seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, heteroalquilo, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, hidroxí-alquenilo C₂₋₆, hidroxialquinilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquenilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquinilo C₂₋₆, hidroxí, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, heteroalcoxi, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, halógeno, ciano, nitro, amino, amino sustituido por mono- o di-alquilo C₁₋₆, carboxilo, formilo, acilo, alcóxicarbonilo C₁₋₆, carbamoilo, aminocarbonilo sustituido por mono- o di-alquilo C₁₋₆, alquilotio C₁₋₆, alquilsulfínilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆ y -NHCO-alquilo C₁₋₆;

el término "heteroarilo opcionalmente sustituido" significa un heteroarilo opcionalmente sustituido por entre uno y tres sustituyentes independientemente seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, heteroalquilo, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, hidroxí-alquenilo C₂₋₆, hidroxialquinilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquenilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquinilo C₂₋₆, hidroxí, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, heteroalcoxi, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, halógeno, ciano, nitro, amino, amino sustituido por mono- o di-alquilo C₁₋₆, carboxilo, formilo, acilo, alcóxicarbonilo C₁₋₆, carbamoilo, aminocarbonilo sustituido por mono- o di-alquilo C₁₋₆, alquilotio C₁₋₆, alquilsulfínilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆ y -NHCO-alquilo C₁₋₆;

el término "heteroalquilo" significa un alquilo C₁₋₆ sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en nitro, hidroxí, ciano, alcoxi C₁₋₆, formilo, acilo, carboxilo, alquilotio C₁₋₆, alquilsulfínilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, carbamoilo, amino y amino sustituido por mono- o di-alquilo C₁₋₆;

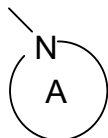
el término "heteroalcoxi" significa un alcoxi C₁₋₆ sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en nitro, hidroxí, ciano, alcoxi C₁₋₆, formilo, acilo, carboxilo, alquilotio C₁₋₆, alquilsulfínilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, carbamoilo, amino y amino sustituido por mono- o di-alquilo C₁₋₆;

el término "acilo" significa un R-C(O)-, en el que R es alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ o cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₆.

2. Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en el que E es CH, siempre que R¹ o R² puedan unirse a

C, reemplazando un H, y R¹ y R² son independientemente hidrógeno, halógeno, alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ o haloalcoxi C₁₋₆.

3. Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 2, en los que

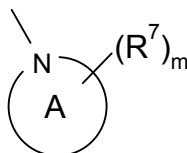


es piperidin-1-ilo.

4. Los compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que m es 1.

5. Los compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en los que R⁷ es pirrolidin-1-ilo o 2-hidroximetil-pirrolidin-1-ilo.

6. Los compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en los que



es 4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-ilo o 4-(2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-ilo.

7. Los compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en los que uno de R¹ y R² es hidrógeno y el otro es n-hexilo, trifluorometilo o trifluorometoxi.

8. Los compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en los que R³ y R⁴ son hidrógeno.

9. Los compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en los que R⁵ es alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₇.

10. Los compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en los que R⁶ es alquililo C₂₋₆, halógeno, ciano o heteroarilo opcionalmente sustituido.

11. Los compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en los que R⁶ es piridinilo, pirimidinilo, yodo, etinilo o ciano.

12. Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, que es

[2-(3-Hexil-fenil)-3-metil-5-pirimidin-5-il-3*H*-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona,
 [5-Yodo-3-metil-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-3*H*-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona,
 [3-Metil-5-pirimidin-5-il-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-3*H*-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona,
 [3-Metil-5-pirimidin-5-il-2-(3-trifluorometil-fenil)-3*H*-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona,
 [5-Etinil-3-metil-2-(3-trifluorometil-fenil)-3*H*-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona,
 1-Metil-5-(4-pirrolidin-1-il-piperidina-1-carbonil)-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1*H*-imidazol-4-carbonitrilo,
 [3-Metil-5-piridin-4-il-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-3*H*-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona,
 [2-(3-Hexil-fenil)-5-yodo-3-metil-3*H*-imidazol-4-il]-(4-(2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il)-metanona,
 [4-(2-Hidroximetil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-[5-yodo-3-metil-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-3*H*-imidazol-4-il]-metanona,
 [4-(2-Hidroximetil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-[3-metil-5-pirimidin-5-il-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-3*H*-imidazol-4-il]-metanona,
 [4-(2-Hidroximetil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-[3-metil-5-piridin-4-il-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-3*H*-imidazol-4-il]-metanona,
 [3-Ciclopropil-5-pirimidin-5-il-2-(3-trifluorometil-fenil)-3*H*-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona,
 [3-Metil-5-pirimidin-5-il-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-3*H*-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona,
 [3-Ciclopropil-5-piridin-3-il-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-3*H*-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona,
 [3-Ciclopropil-5-piridin-3-il-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-3*H*-imidazol-4-il]-[4-((S)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-metanona,
 [3-Ciclopropil-5-pirimidin-5-il-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-3*H*-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona,
 [5-(2-Amino-pirimidin-5-il)-3-ciclopropil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-3*H*-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona,
 [5-(6-Amino-piridin-3-il)-3-ciclopropil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-3*H*-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-

metanona,

[3-Ciclopropil-5-(1*H*-[1,2,4]triazol-3-il)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-3*H*-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona,

5 [3-Ciclopropil-5-(1*H*-pirazol-4-il)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-3*H*-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona,

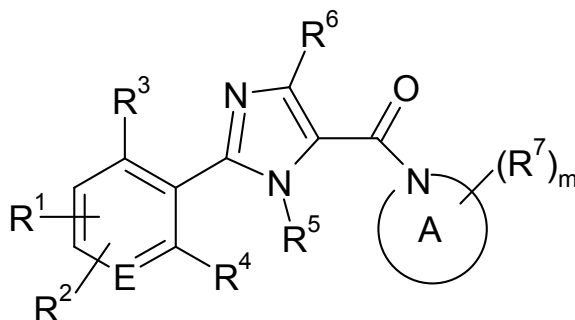
[3-Ciclopropil-5-(1*H*-[1,2,3]triazol-4-il)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-3*H*-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona,

[3-Ciclopropil-5-(2-hidroxi-piridin-4-il)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-3*H*-imidazol-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona o

10 [3-Ciclopropil-5-pirimidin-5-il-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-3*H*-imidazol-4-il]-[4-((*S*)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-metanona.

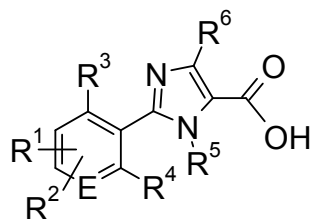
13. Un proceso para la elaboración de compuestos de fórmula (I)

(I)



15

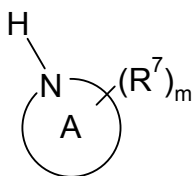
que comprende un paso de reaccionar compuestos de fórmula



20

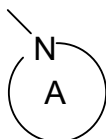
(II)

con compuestos de fórmula



25

en los que



30

m, E, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son como se ha definido en la reivindicación 1.

14. El uso de compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-12 para la preparación de medicamentos para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades tratables mediante un antagonista del receptor CCR-2, antagonista del receptor CCR-3 o antagonista del receptor CCR-5.

15. El uso de acuerdo con la reivindicación 14, en el que la enfermedad es enfermedad arterial periférica oclusiva,

isquemia crítica de los miembros, pacientes con placa aterosclerótica vulnerable, angina inestable, fallo cardiaco congestivo, hipertrofia ventricular izquierda, daños por reperfusión de isquemia, apoplejía, cardiomiopatía, restenosis, artritis reumatoide, nefropatía diabética, enfermedad del intestino irritable, enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple, dolor neuropático, aterotrombosis y/o quemaduras/ úlceras en la diabetes/ ICM, o asma.