

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 381 589**

51 Int. Cl.:
C07D 233/64 (2006.01)
A61K 31/4178 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07821039 .0**
96 Fecha de presentación: **09.10.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2076497**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **08.07.2009**

54 Título: **Aminometil-4-imidazoles**

30 Prioridad:
19.10.2006 EP 06122586

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
29.05.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
29.05.2012

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

72 Inventor/es:
**GALLEY, Guido;
GOERGLER, Annick;
GROEBKE ZBINDEN, Katrin;
NORCROSS, Roger y
STALDER, Henri**

74 Agente/Representante:
Isern Jara, Jorge

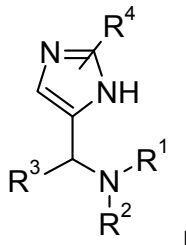
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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 2 381 589 T3

DESCRIPCIÓN

Aminometil-4-imidazoles.

La presente invención se refiere a nuevos compuestos de la fórmula I



5 en la que

R¹ es hidrógeno, alquilo inferior, -(CR₂)_n-OH,

-(CH₂)_n-arilo o -(CH₂)_n-heteroarilo, que están opcionalmente sustituidos por halógeno, alcoxi inferior o alquilo inferior sustituido por halógeno, o es

-(CR₂)_n-cicloalquilo, opcionalmente sustituido por hidroxilo,

10 -(CH₂)_n-heterociclilo,

-(CH₂)_n-NH-S(O)₂CH₃ o es

-(CR₂)_nO-alquilo inferior o

alquilo inferior sustituido por halógeno;

R es hidrógeno o alquilo inferior, y cuando están presentes dos grupos R, pueden ser iguales o no;

15 R² es 2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-benzo[c]tiofenilo,

6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-2-ilo,

2,2-difluor-benzo[1,3]dioxol-5-ilo,

2,2,3,3-tetrafluor-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo, o es arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, elegidos entre el grupo formado por

20 halógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, -(CH₂)_n-hidroxilo, alquilo inferior sustituido por halógeno, alcoxi inferior sustituido por halógeno, -S(O)₂-alquilo inferior,

-(CH₂)_n-S(O)₂-NH-alquilo inferior, -(CH₂)_n-O-alquilo inferior, nitro, amino, ciano,

-NHC(O)-alquilo inferior, -C(O)NH-alquilo inferior u O-tetrahidro-naftalenilo, o están sustituidos por

-(CH₂)_n-arilo opcionalmente sustituido por halógeno, o por

25 -CH=CH-arilo opcionalmente sustituido por halógeno, o por

-(CH₂)_n-O-arilo opcionalmente sustituido por halógeno, alcoxi inferior o alquilo inferior sustituido por halógeno, o por

-O-(CH₂)_n-arilo opcionalmente sustituido por halógeno, o por

-(CH₂)_n-heteroarilo, o por

30 -(CH₂)_n-O-heteroarilo o por

-(CH₂)_n-heterociclilo opcionalmente sustituido por =O, o por

-(CH₂)_n-O-heterociclilo opcionalmente sustituido por alquilo inferior, o por

-S-arilo,

-CH(OH)-arilo,

35 -C(CH₃)₂-arilo,

-NR-arilo, o por

2-oxo-2H-piridin-1-ilo;

R³ es hidrógeno o alquilo inferior;

R⁴ es hidrógeno o alquilo inferior;

n es 0, 1, 2, 3 ó 4;

- 5 y a sus sales farmacéuticamente activas, con la excepción de:
 4-fenilaminometil-imidazol (CAS 32563-81-8),
 bencil-(3H-imidazol-4-ilmetil)-fenil-amina (Beilstein BRN 20612),
 (1H-imidazol-4-ilmetil)-(4-metoxi-fenil)-amina (CAS 17049-89-7),
 (3,4-dicloro-fenil)-(1H-imidazol-4-ilmetil)-amina (CAS 87471-76-9),
 10 (4-cloro-fenil)-(1H-imidazol-4-ilmetil)-amina (CAS 17049-90-0),
 (4-bromo-fenil)-(1H-imidazol-4-ilmetil)-amina (CAS 87471-95-2),
 (3,5-dicloro-fenil)-(1H-imidazol-4-ilmetil)-amina (CAS 87471-74-7) y
 (3-cloro-fenil)-(1H-imidazol-4-ilmetil)-amina (CAS 87471-78-1)

- 15 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de depresión, trastornos de ansiedad, trastorno bipolar, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, trastornos relacionados con el estrés, trastornos psicóticos, esquizofrenia, enfermedades neurológicas, enfermedad de Parkinson, trastornos neurodegenerativos, enfermedad de Alzheimer, epilepsia, migraña, hipertensión, abuso de sustancias y trastornos metabólicos, trastornos de ingestión de comida, diabetes, complicaciones diabéticas, obesidad, dislipidemia, trastornos de consumo y asimilación de energía, trastornos y malfunción de la temperatura corporal la homeostasis, trastornos del sueño y
 20 del ritmo circadiano y trastornos cardiovasculares.

Los compuestos excluidos de la fórmula I son compuestos conocidos, descritos por ejemplo en las referencias que se mencionan a continuación o incluidos en bibliotecas públicas de compuestos.

La invención incluye además a todas las mezclas racémicas, todos sus enantiómeros y/o isómeros ópticos correspondientes.

- 25 Además, todas las formas tautómeras de los compuestos de la fórmula I están comprendidas dentro de la presente invención.

Ahora se ha encontrado que los compuestos de la fórmula I tienen buena afinidad con los receptores a las aminas trazas (TAAR), en especial con el TAAR1.

- 30 Los compuestos pueden utilizarse para el tratamiento de la depresión, los trastornos de ansiedad, el trastorno bipolar, el trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD), los trastornos relacionados con el estrés, los trastornos psicóticos como es la esquizofrenia, las enfermedades neurológicas como es la enfermedad de Parkinson, los trastornos neurodegenerativos como es la enfermedad de Alzheimer, la epilepsia, la migraña, la hipertensión, el abuso de sustancias y los trastornos metabólicos como son los trastornos de ingestión de comida, la diabetes, las complicaciones diabéticas, la obesidad, la dislipidemia, los trastornos de consumo y asimilación de
 35 energía, los trastornos y la malfunción de la temperatura corporal, la homeostasis, los trastornos del sueño y del ritmo circadiano y los trastornos cardiovasculares.

- Las aminas biogénicas clásicas (serotonina, norepinefrina, epinefrina, dopamina, histamina) desempeñan papeles importantes como neurotransmisores del sistema nervioso central y periférico [1]. Su síntesis y almacenaje así como su degradación o su reabsorción después de la liberación son procesos estrechamente regulados. Se sabe que el
 40 desequilibrio del nivel de las aminas biogénicas provoca alteraciones de la función cerebral en muchos estados patológicos [2-5]. Un segundo grupo de compuestos amina endógena, también llamados aminas trazas (TA) se solapa significativamente con las aminas biogénicas clásicas en lo tocante a la estructura, el metabolismo y la localización subcelular. Las TA incluyen a la p-tiramina, β-feniletilamina, triptamina y octopamina, y están presentes en el sistema nervioso de los mamíferos en niveles por general inferiores a los niveles de las aminas biogénicas
 45 clásicas [6].

Su desregulación se ha asociado con varias enfermedades psiquiátricas, por ejemplo la esquizofrenia y la depresión [7] y con otros estados patológicos, por ejemplo el trastorno de hiperactividad con déficit de atención, el dolor de cabeza de tipo migraña, la enfermedad de Parkinson, el abuso de sustancias y los trastornos de ingestión de comida [8,9].

- 50 A largo plazo, se ha lanzado solamente la hipótesis de que existen los receptores específicos de las TA sobre la base de los sitios de fijación de las TA de alta afinidad y anatómicamente discretos en el SNC de los humanos y de otros mamíferos [10,11]. Por consiguiente, se cree que los efectos farmacológicos de las TA está mediados por el mecanismo bien conocido de las aminas biogénicas clásicas, ya sea disparando su liberación, ya sea inhibiendo su reabsorción, ya sea reaccionando de forma cruzadas con sus sistemas receptores [9,12,13]. Este punto de vista ha
 55 cambiado significativamente a raíz de la reciente identificación de diversos miembros de un nuevo grupo de GPCR,

los receptores asociados a las aminas trazas (TAAR) [7,14]. Existen 9 genes de TAAR en los humanos (incluidos 3 pseudogenes) y 16 genes en los ratones (incluido 1 pseudogéno). Los genes TAAR no contienen intrones (con una sola excepción, el TAAR2 contiene 1 intrón) y están localizados uno junto al otro en el mismo segmento cromosómico. La relación filogénica de los genes de receptor, con arreglo a la comparación de similaridad de farmacóforo GPCR en profundidad, y los datos farmacológicos sugieren que estos receptores forman tres subgrupos distintos [7,14]. El TAAR1 pertenece a un primer subgrupo de cuatro genes (TAAR1-4) altamente conservados entre humanos y roedores. Las TA activan al TAAR1 a través del G α s. Se ha constatado que la desregulación de las TA contribuye a la etiología de varias enfermedades, por ejemplo la depresión, la psicosis, el trastorno de hiperactividad con déficit de atención, el abuso de sustancias, la enfermedad de Parkinson, el dolor de cabeza de tipo migraña, los trastornos de ingestión de comida, los trastornos metabólicos y por ello los ligandos TAAR1 tienen un alto potencial para el tratamiento de estas enfermedades.

Existe, pues, un amplio interés en incrementar los conocimientos sobre los receptores asociados con las aminas trazas.

Referencias empleadas:

- 15 1 Deutch, A.Y. y Roth, R.H., Neurotransmitters, en: Fundamental Neuroscience (2ª ed.) (Zigmond, M.J., Bloom, F.E., Landis, S.C., Roberts, J.L. y Squire, L.R., coord.), pp. 193-234, Academic Press, 1999;
- 2 Wong, M.L. y Licinio, J., Research and treatment approaches to depression; Nat. Rev. Neurosci. 2, 343-351, 2001;
- 20 3 Carlsson, A. y col., Interactions between monoamines, glutamate, and GABA in schizofrenia: new evidence; Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 41, 237-260, 2001;
- 4 Tuite, P. y Riss, J., Recent developments in the pharmacological treatment of Parkinson's disease; Expert Opin. Investig. Drugs 12, 1335-1352, 2003;
- 5 Castellanos, F.X. y Tannock, R., Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes; Nat. Rev. Neurosci. 3, 617-628, 2002;
- 25 6 Usdin, Earl; Sandler, Merton; coordinadores: Psychopharmacology Series, vol. 1: Trace Amines and the Brain [actas de un grupo de estudio del 14th Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology, San Juan, Puerto Rico] (1976);
- 7 Lindemann, L. y Hoener, M., A renaissance in trace amines inspired by a novel GPCR family; Trends in Pharmacol. Sci. 26, 274-281, 2005;
- 30 8 Branchek, T.A. y Blackburn, T.P., Trace amine receptors as targets for novel therapeutics: legend, myth and facts; Curr. Opin. Pharmacol. 3, 90-97, 2003;
- 9 Premont, R.T. y col., Following the trace of elusive amines; Proc. Natl. Acad. Sci. USA 98, 9474-9475, 2001;
- 10 Mousseau, D.D. y Butterworth, R.F., A high-affinity [3H] tryptamine binding site in human brain; Prog. Brain Res. 106, 285-291, 1995;
- 35 11 McCormack, J.K. y col., Autoradiographic localization of tryptamine binding sites in the rat and dog central nervous system; J. Neurosci. 6, 94-101, 1986;
- 12 Dyck, L.E., Release de some endogenous trace amines from rat striatal slices in the presence and absence of a monoamine oxidase inhibitor; Life Sci. 44, 1149-1156, 1989;
- 40 13 Parker, E.M. y Cubeddu, L.X., Comparative effects of amphetamine, phenylethylamine and related drugs on dopamine efflux, dopamine uptake and mazindole binding; J. Pharmacol. Exp. Ther. 245, 199-210, 1988;
- 14 Lindemann, L. y col., Trace amine associated receptors form structurally and functionally distinct subfamilies of novel G protein-coupled receptors; Genomics 85, 372-385, 2005.

Son objeto de la presente invención el uso de los nuevos compuestos de la fórmula I para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la depresión, los trastornos de ansiedad, el trastorno bipolar, el trastorno de hiperactividad con déficit de atención, los trastornos relacionados con el estrés, los trastornos psicóticos como la esquizofrenia, las enfermedades neurológicas como la enfermedad de Parkinson, los trastornos neurodegenerativos como la enfermedad de Alzheimer, la epilepsia, la migraña, la hipertensión, el abuso de sustancias y los trastornos metabólicos como son los trastornos de ingestión de comida, la diabetes, las complicaciones diabéticas, la obesidad, la dislipidemia, los trastornos de consumo y asimilación de energía, los trastornos y la malfunción de la temperatura corporal, la homeostasis, los trastornos del sueño y del ritmo circadiano, y los trastornos cardiovasculares y medicamentos a base de un compuesto de conformidad con el invento.

Las indicaciones preferidas utilizando los compuestos de la presente invención son la depresión, la psicosis, la enfermedad de Parkinson, la ansiedad y el trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD).

5 Tal como se emplea aquí, el término "alquilo inferior" indica un grupo saturado de cadena lineal o ramificada, que contiene de 1 a 7 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, i-butilo, 2-butilo, t-butilo y similares. Los grupos alquilo preferidos son grupos de 1 - 4 átomos de carbono.

Tal como se emplea aquí, el término "alcoxi inferior" indica un grupo, en el que el resto alquilo tiene el significado definido anteriormente y que está unido mediante un átomo de oxígeno.

Tal como se emplea aquí, el término "cicloalquilo" indica un anillo carbonado saturado que contiene de 3 a 7 átomos de carbono, por ejemplo ciclopropilo, ciclohexilo y similares.

10 Tal como se emplea aquí, el término "alquilo inferior sustituido por halógeno" indica un grupo saturado de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 7 átomos de carbono, en la que uno o más átomos de hidrógeno se sustituyen por un átomo de halógeno, por ejemplo CH_2F , CF_3 , CH_2CF_3 , CF_2CHF_2 , CF_2CF_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, $\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ y similares.

15 Tal como se emplea aquí, el término "alcoxi inferior sustituido por halógeno" indica un grupo alcoxi inferior, ya definido anteriormente, en el que uno más átomos de hidrógeno se sustituyen por un átomo de halógeno, por ejemplo OCH_2F , OCF_3 , OCF_2CF_3 , $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, $\text{OCH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$, OCH_2CF_3 , OCF_2CHF_2 y similares.

Tal como se emplea aquí, el término "arilo" significa un anillo o un sistema de anillos carbonados, en el que por lo menos un anillo es de naturaleza aromática, por ejemplo fenilo, naftilo o indanilo.

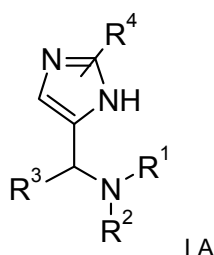
20 Tal como se emplea aquí, el término heteroarilo es un anillo aromático o un sistema de anillos, en el que por lo menos un anillo es de naturaleza aromática y contiene por lo menos un átomo de O, N o S en el anillo, elegido entre el grupo formado por quinolinilo, pirazinilo, tiofenilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, benzofuranilo, benzo[1.3]dioxolilo e indolilo.

25 Tal como se emplea aquí, el término heterociclilo es un grupo no aromático, que contiene por lo menos un átomo de O, N o S en el anillo, elegido entre el grupo formado por morfolinilo, pirrolidinilo, [1.3]dioxalanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo y oxetanilo.

El término "halógeno" indica cloro, yodo, flúor y bromo.

30 El término "sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables" abarca las sales de ácidos inorgánicos y orgánicos, por ejemplo el ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metano-sulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares.

Una forma de ejecución de la presente invención es el uso de los compuestos de la fórmula



en la que

35 R^1 es hidrógeno, alquilo inferior, $-(\text{CH}_2)_n$ -arilo opcionalmente sustituido por halógeno, alcoxi inferior o alquilo inferior sustituido por halógeno, o es

$-(\text{CR}_2)_n$ -cicloalquilo, opcionalmente sustituido por hidroxilo, o es $-(\text{CR}_2)_n$ -OH, $-(\text{CH}_2)_n$ -heterociclilo,

$-(\text{CH}_2)_n$ -NH-S(O)₂CH₃, $-(\text{CR}_2)_n$ O-alquilo inferior o alquilo inferior sustituido por halógeno;

R es hidrógeno o alquilo inferior, y cuando están presentes dos grupos R, pueden ser iguales o no;

40 R^2 es arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, elegidos entre el grupo formado por halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, $-(\text{CH}_2)_n$ -hidroxilo, alquilo inferior sustituido por halógeno, alcoxi inferior sustituido por halógeno, -S(O)₂-alquilo inferior, $-(\text{CH}_2)_n$ -S(O)₂-NH-alquilo inferior, $-(\text{CH}_2)_n$ -O-alquilo inferior, nitro, amino, -NHC(O)-alquilo inferior o -C(O)NH-alquilo inferior, o $-(\text{CH}_2)_n$ -arilo

opcionalmente sustituido por halógeno, o por ariloxi, opcionalmente sustituido por halógeno,

alcoxi inferior o alquilo inferior sustituido por halógeno o arilo o heteroarilo están opcionalmente

sustituidos por benciloxi, -S-arilo, -CH(OH)-arilo, -C(CH₃)₂-arilo, -NR-arilo, 2-oxo-2H-piridin-1-ilo, -(CH₂)_n-heterocicilo opcionalmente sustituido por =O, o por -(CH₂)_n-heteroarilo o -(CH₂)_n-O-heteroarilo;

5 R³ es hidrógeno o alquilo inferior;

R⁴ es hidrógeno o alquilo inferior;

n es 0, 1, 2, 3 ó 4;

y sus sales farmacéuticamente activas, con la excepción diclorhidrato de 4-fenilaminometil-imidazol y bencil-(3H-imidazol-4-ilmetil)-fenil-amina

- 10 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de depresión, trastornos de ansiedad, trastorno bipolar, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, trastornos relacionados con el estrés, trastornos psicóticos, esquizofrenia, enfermedades neurológicas, enfermedad de Parkinson, trastornos neurodegenerativos, enfermedad de Alzheimer, epilepsia, migraña, hipertensión, abuso de sustancias y trastornos metabólicos, trastornos de ingestión de comida, diabetes, complicaciones diabéticas, obesidad, dislipidemia, trastornos de consumo y asimilación de energía, trastornos y malfunción de la temperatura corporal la homeostasis, trastornos del sueño y del ritmo circadiano y trastornos cardiovasculares.

Los compuestos preferidos de la fórmula I, para el uso antes indicado son aquellos, en los que R¹ es alquilo inferior. Son especialmente preferidos dentro de este grupo los compuestos, en los que R² es arilo opcionalmente sustituido, por ejemplo los compuestos siguientes:

- 20 etil-(3H-imidazol-4-ilmetil)-fenil-amina
metil-(3H-imidazol-4-ilmetil)-fenil-amina
(3-fluor-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-metil-amina
etil-(3H-imidazol-4-ilmetil)-m-tolil-amina
(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-fenil-amina
- 25 (3-cloro-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-metil-amina
(4-cloro-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-metil-amina
(3-cloro-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina
(3,5-dicloro-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina
(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-(3-metoxi-fenil)-amina
- 30 (3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-m-tolil-amina
(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-(3-trifluormetil-fenil)-amina
(4-cloro-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina
(4-cloro-3-trifluormetil-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina
(3,4-dicloro-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina
- 35 (3-cloro-4-trifluormetoxi-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina
(4-cloro-fenil)-etil-(3H-imidazol-4-ilmetil)-amina
(3,4-difluor-fenil)-etil-(3H-imidazol-4-ilmetil)-amina
(4-fluor-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina
(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-(4-trifluormetoxi-fenil)-amina
- 40 (3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-naftalen-2-il-amina
(3H-imidazol-4-ilmetil)-indan-5-il-isopropil-amina

- (3-cloro-5-fluor-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina
 (3,4-difluor-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina
 (5-cloro-2-fluor-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina
 (3-cloro-2-fluor-fenil)-etil-(3H-imidazol-4-ilmetil)-amina
 5 etil-(3H-imidazol-4-ilmetil)-naftalen-2-il-amina
 (3,5-difluor-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina
 (2,4-difluor-3-metoxi-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina
 (4-fluor-3-metil-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina
 (3H-imidazol-4-ilmetil)-(3-isopropoxi-fenil)-isopropil-amina
 10 (3-benciloxi-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina
 (3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-(3-trifluormetoxi-fenil)-amina
 (3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-(3-fenoxi-fenil)-amina
 ((3-difluormetoxi-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina
 (3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-[3-(1,1,2,2-tetrafluor-etoxi)-fenil]-amina
 15 (3-cloro-4-metil-fenil)-(1H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina
 (3,4-dimetil-fenil)-etil-(1H-imidazol-4-ilmetil)-amina
 (4-benciloxi-3-cloro-fenil)-(1H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina
 [3-cloro-4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-etil-(1H-imidazol-4-ilmetil)-amina
 (3-bencil-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina
 20 bifenil-3-il-(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina
 [3-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina
 N-(1H-imidazol-4-ilmetil)-N'-fenil-benceno-1,4-diamina
 {4-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-fenil}-etil-(1H-imidazol-4-ilmetil)-amina
 (3-bromo-4-fluor-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina
 25 (3H-imidazol-4-ilmetil)-metil-(3-fenoxi-fenil)-amina
 (3H-imidazol-4-ilmetil)-(3-metoxi-fenil)-metil-amina
 etil-(3H-imidazol-4-ilmetil)-(3-fenoxi-fenil)-amina
 (3-difluormetoxi-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-metil-amina
 (3-benciloxi-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-metil-amina
 30 (3-benciloxi-fenil)-etil-(3H-imidazol-4-ilmetil)-amina
 etil-(3H-imidazol-4-ilmetil)-(3-metoxi-fenil)-amina
 etil-(4-fluor-3-metoxi-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-amina
 (3-difluormetoxi-fenil)-etil-(3H-imidazol-4-ilmetil)-amina
 (4-cloro-3-metoxi-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina
 35 [3-(3-cloro-fenoxi)-fenil]-(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina
 (3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-(3-fenoximetil-fenil)-amina
 (4-fluor-3-fenoxi-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina

- (3-bromo-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina
 (3,4-dicloro-fenil)-etil-(1H-imidazol-4-ilmetil)-amina
 (3-bromo-fenil)-etil-(3H-imidazol-4-ilmetil)-amina
 (3-bromo-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-metil-amina
 5 (3,4-difluor-fenil)-(1H-imidazol-4-ilmetil)-metil-amina
 (3,4-dicloro-fenil)-(1H-imidazol-4-ilmetil)-metil-amina
 (3,5-dicloro-fenil)-(1H-imidazol-4-ilmetil)-metil-amina
 (3,5-difluor-fenil)-(1H-imidazol-4-ilmetil)-metil-amina
 (4-bromo-fenil)-(1H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina
 10 (3,4-dibromo-fenil)-(1H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina
 (4-bromo-fenil)-etil-(1H-imidazol-4-ilmetil)-amina
 (3,5-dicloro-fenil)-etil-(1H-imidazol-4-ilmetil)-amina
 (3-cloro-fenil)-etil-(1H-imidazol-4-ilmetil)-amina
 (4-bromo-3-fluor-fenil)-etil-(1H-imidazol-4-ilmetil)-amina
 15 (3,5-difluor-fenil)-etil-(1H-imidazol-4-ilmetil)-amina
 (4-cloro-3-fluor-fenil)-etil-(1H-imidazol-4-ilmetil)-amina
 (3-cloro-5-fluor-fenil)-etil-(1H-imidazol-4-ilmetil)-amina
 (3-bromo-4-fluor-fenil)-etil-(1H-imidazol-4-ilmetil)-amina
 (3-cloro-4-fluor-fenil)-etil-(1H-imidazol-4-ilmetil)-amina
 20 (4-cloro-3-metoxi-fenil)-etil-(1H-imidazol-4-ilmetil)-amina
 (4-bromo-3-cloro-fenil)-(1H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina o
 (3-cloro-4-trifluormetoxi-fenil)-etil-(1H-imidazol-4-ilmetil)-amina.
- Los compuestos preferidos de la fórmula I, para el uso antes indicado, son aquellos, en los que R¹ es hidrógeno. Dentro de este grupo son especialmente preferidos aquellos compuestos, en los que R² es arilo opcionalmente sustituido, por ejemplo los compuestos siguientes:
- 25 (3-cloro-5-fluor-fenil)-(1H-imidazol-4-ilmetil)-amina
 {3-[etil-(3H-imidazol-4-ilmetil)-amino]-2,6-difluor-fenil}-metanol
 (3-bromo-4-fluor-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-amina
 [3-(3-cloro-fenoxi)-fenil]-(3H-imidazol-4-ilmetil)-amina
 30 (4-fluor-3-fenoxi-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-amina
 (3-bromo-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-amina
 (3-bromo-5-trifluorometil-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-amina
 (3H-imidazol-4-ilmetil)-(3-isopropil-fenil)-amina
 (3, 5-difluor-fenil)-(1H-imidazol-4-ilmetil)-amina
 35 (3,4-dibromo-fenil)-(1H-imidazol-4-ilmetil)-amina
 (3-cloro-4-fluor-fenil)-(1H-imidazol-4-ilmetil)-amina
 (4-bromo-3-cloro-fenil)-(1H-imidazol-4-ilmetil)-amina o

(3-cloro-4-trifluormetoxi-fenil)-(1H-imidazol-4-ilmetil)-amina.

Son también preferidos los compuestos de la fórmula I, para el uso antes indicado, en la que R¹ es alquilo inferior y R² es heteroarilo opcionalmente sustituido, por ejemplo los compuestos siguientes:

(4,6-dicloro-pirimidin-2-il)-etil-(1H-imidazol-4-ilmetil)-amina

5 (6-bromo-piridin-2-il)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina o

etil-(1H-imidazol-4-ilmetil)-(6-trifluormetil-piridin-2-il)-amina.

Otra forma de ejecución de la invención es el uso antes citado para los compuestos de la fórmula 1, en la que R¹ es CH₂-arilo opcionalmente sustituido. Dentro de este grupo son especialmente preferidos los compuestos, en los que R² es arilo opcionalmente sustituido, por ejemplo los compuestos siguientes:

10 (2-cloro-bencil)-(3-cloro-fenil)-(1H-imidazol-4-ilmetil)-amina

(3-cloro-bencil)-(3-cloro-fenil)-(1H-imidazol-4-ilmetil)-amina

(4-cloro-bencil)-(3-cloro-fenil)-(1H-imidazol-4-ilmetil)-amina o

bencil-(3-cloro-fenil)-(1H-imidazol-4-ilmetil)-amina.

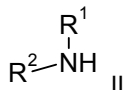
15 Otros compuestos preferidos, para el uso antes indicado, son aquellos, en los que R¹ es CRH-cicloalquilo y R² es arilo opcionalmente sustituido, por ejemplo:

(3-cloro-fenil)-ciclopropilmetil-(3H-imidazol-4-ilmetil)-amina o

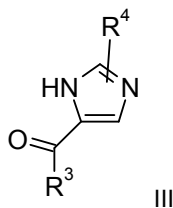
(3-cloro-fenil)-(1-ciclopropiletil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-amina.

Los compuestos presentes de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse por métodos ya conocidos de la técnica, por ejemplo, por procesos descritos a continuación, dicho proceso consiste en:

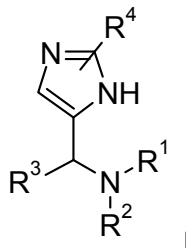
20 a) hacer reaccionar una amina de la fórmula



con un compuesto de la fórmula



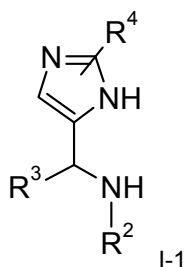
para obtener un compuesto de la fórmula



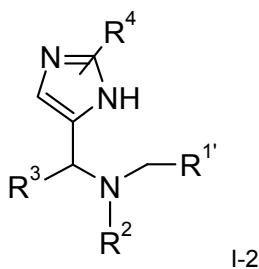
25

en las que R¹, R², R³, y R⁴ tienen los significados definidos anteriormente, o

b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

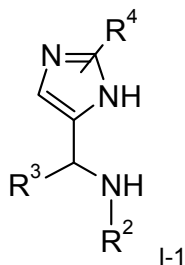


con un compuesto de la fórmula $R^{1'}$ -CHO
para obtener un compuesto de la fórmula



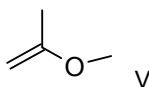
- 5 en las que $R^{1'}$ es alquilo inferior, $-(CH_2)_{n-1}$ -arilo o $-(CH_2)_{n-1}$ -heteroarilo, que están opcionalmente sustituidos por alcoxi inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno o halógeno, o es $-(CR_2)_{n-1}$ -cicloalquilo, opcionalmente sustituido por hidroxilo, o es $-(CR_2)_{n-1}$ -OH, $-(CH_2)_{n-1}$ -heterociclilo, $-(CH_2)_{n-1}$ -NH-S(O)₂CH₃, $-(CR_2)_{n-1}$ O-alquilo inferior y las demás definiciones son las descritas anteriormente, o

c) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

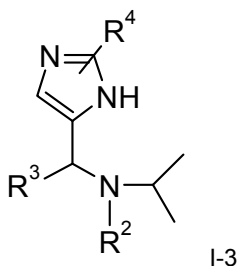


10

con

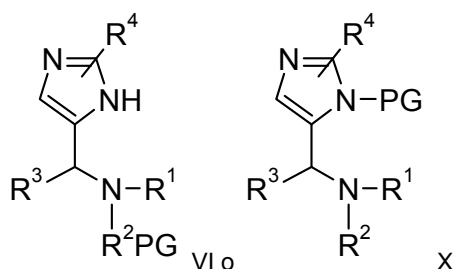


para obtener un compuesto de la fórmula

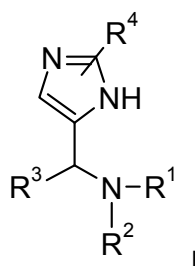


- 15 en las que los sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente, o

d) eliminar un grupo protector de los compuestos de las fórmulas



para obtener un compuesto de la fórmula



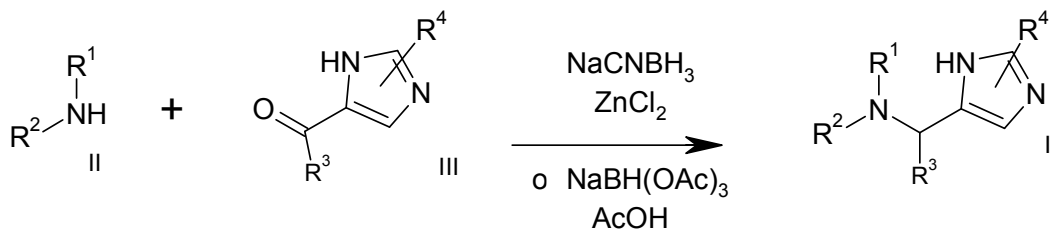
en las que los sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente, o

- 5 si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse con arreglo a las variantes de proceso descritas anteriormente y con los siguientes esquemas 1-4. Los materiales de partida son productos comerciales, o compuestos conocidos de la bibliografía química, o compuestos que pueden obtenerse con arreglo a métodos bien conocidos de química orgánica.

10 Método 1

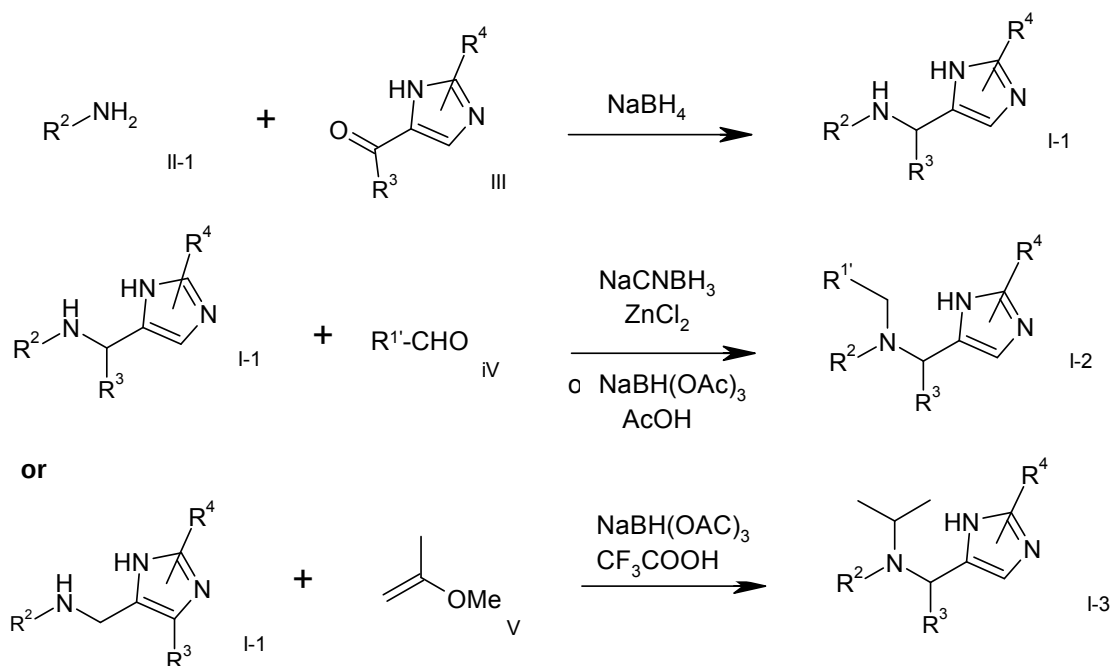
Esquema 1



Los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse por aminación reductora empleando una amina de la fórmula II y la correspondiente imidazol-4-carbaldehído/cetona de la fórmula III.

15 Método 2

Esquema 2

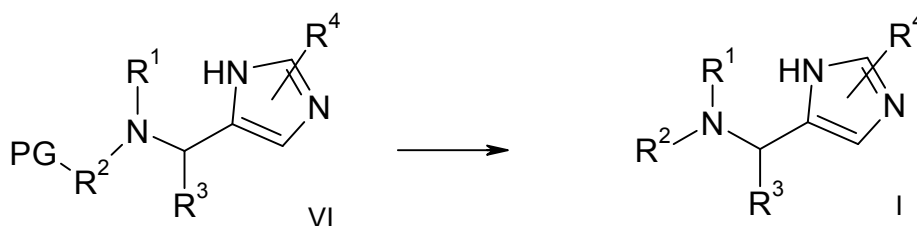


Los compuestos de la fórmula I-1 pueden obtenerse por aminación reductora y posterior N-derivatización para obtener los compuestos de las fórmulas I-2 o I-3.

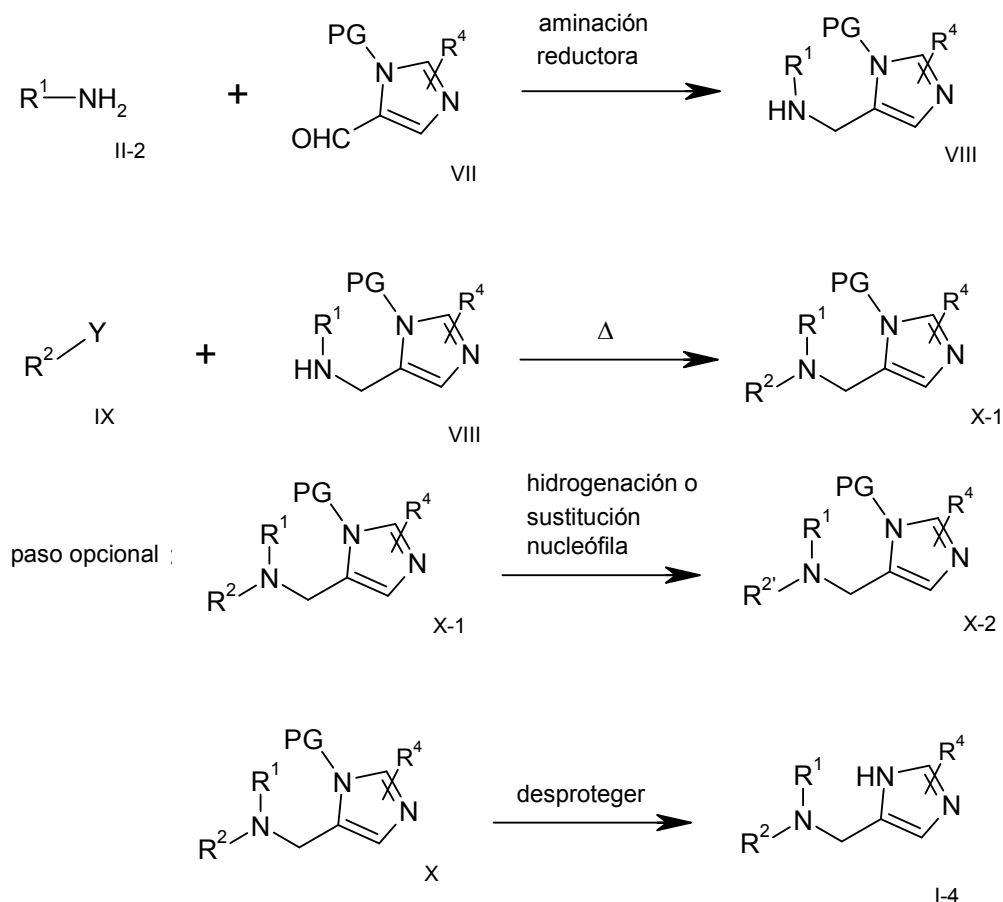
- 5 R^1 es alquilo inferior, $-(CH_2)_{n-1}$ -arilo o $-(CH_2)_{n-1}$ -heteroarilo, que están opcionalmente sustituidos por alcoxi inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno o halógeno, o es $-(CR_2)_{n-1}$ -cicloalquilo, opcionalmente sustituido por hidroxilo, o es $-(CR_2)_{n-1}-OH$, $-(CH_2)_{n-1}$ -heterociclilo, $-(CH_2)_{n-1}-NH-S(O)_2CH_3$, $-(CR_2)_{n-1}-O$ -alquilo inferior y las demás definiciones tienen los significados descritos anteriormente.

Método 3

10 Esquema 3



Los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse a partir de compuestos protegidos de la fórmula VI por eliminación del grupo protector. Los grupos protectores son grupos conocidos, descritos en la bibliografía técnica.

Método 4Esquema 4

- Los procesos descritos en el esquema 4 son preferidos para los compuestos, en los que R² es piridin-4-ilo, piridin-2-ilo, pirimidin-4-ilo o pirimidin-2-ilo sustituidos o sin sustituir. Los correspondientes compuestos heteroarilo de la fórmula I-4 pueden obtenerse entonces por reacción de compuestos sustituidos por halógenos de la fórmula IX (Y = F es preferido para el piridinilo; Y = Cl o Br es preferido para el pirimidinilo) con aminometilimidazoles protegidos de la fórmula VIII para obtener los compuestos protegidos de la fórmula X que seguidamente pueden desprotegerse para obtener los compuestos de la fórmula I-4. Opcionalmente puede transformarse el sustituyente R² del compuesto X (si R² es por ejemplo una piridina o pirimidina sustituida por cloro o bromo) en un sustituyente diferente R^{2'} (por ejemplo una piridina o pirimidina sin sustituir o sustituida por alcoxi) antes de la desprotección mediante una reacción apropiada, por ejemplo una hidrogenación o una sustitución nucleófila (sustitución del sustituyente bromo o cloro del R² por hidrógeno o alcoxi).

Aislamiento y purificación de los compuestos

- El aislamiento y purificación de los compuestos y compuestos intermedios aquí descritos puede efectuarse, si se desea, mediante el oportuno procedimiento de separación o purificación por ejemplo, filtración, extracción, cristalización, cromatografía de columna, cromatografía de capa fina, cromatografía de capa gruesa, cromatografía de líquidos de baja o de alta presión o una combinación de estos procedimientos. Las ilustraciones específicas de los procedimientos idóneos de separación y aislamiento podrán deducirse tomando como referencia las obtenciones y ejemplos que se describen a continuación. Sin embargo, es obvio que puede aplicarse cualquier otro procedimiento adecuado de separación o aislamiento. Las mezclas racémicas de compuestos quirales de la fórmula I pueden separarse aplicando una HPLC quiral.

Salas de compuestos de la fórmula I

- Los compuestos de la fórmula I son básicos y pueden convertirse en las correspondientes sales de adición de ácido. La conversión se lleva a cabo por tratamiento por lo menos con una cantidad estequiométrica de un ácido apropiado, por ejemplo el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido nítrico, el ácido fosfórico y similares, o con ácidos orgánicos, tales como el ácido acético, el ácido propiónico, el ácido glicólico, el ácido pirúvico, el ácido

oxálico, el ácido málico, el ácido malónico, el ácido succínico, el ácido maleico, el ácido fumárico, el ácido tartárico, el ácido cítrico, el ácido benzoico, el ácido cinámico, el ácido mandélico, el ácido metanosulfónico, el ácido etanosulfónico, el ácido p-toluenosulfónico, el ácido salicílico y similares. La base libre se disuelve por ejemplo en un disolvente orgánico inerte, tal como el éter de dietilo, el acetato de etilo, el cloroformo, el etanol o el metanol y similares, y se añade el ácido disuelto en un disolvente similar. Se mantiene la temperatura entre 0 °C y 50 °C. La sal resultante precipita espontáneamente o puede sacarse de la solución empleando un disolvente menos polar.

Las sales de adición de ácido de los compuestos básicos de la fórmula I pueden convertirse en las correspondientes bases libres por tratamiento por lo menos con un equivalente estequiométrico de una base apropiada, por ejemplo el hidróxido sódico o potásico, el carbonato potásico, bicarbonato sódico, amoníaco o similares.

Los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición farmacéuticamente utilizables poseen propiedades farmacológicamente valiosas. Se ha encontrado en concreto que los compuestos de la presente invención tienen buena afinidad con los receptores asociados con las aminas trazas (TAAR), en especial con el TAAR1.

Los compuestos se investigan con arreglo a los procedimientos de ensayo que se indican a continuación.

Materiales y métodos

Construcción de plásmidos de expresión de los TAAR y líneas celulares transfectadas de modo estable

Para la construcción de los plásmidos de expresión se amplifican las secuencias que codifican al TAAR1 humano, de rata y de ratón, a partir de un DNA genómico esencialmente del modo descrito por Lindemann y col. [14]. Se emplea el sistema PCR llamado Expand High Fidelity PCR System (Roche Diagnostics) con 1,5 mM Mg^{2+} y se clonan los productos purificados de la PCR en un vector de clonación pCR2.1-TOPO (Invitrogen) con arreglo a las instrucciones de uso del fabricante. Se subclonan los productos de la PCR en el vector pIRESneo2 (BD Clontech, Palo Alto, California) y se verifica la secuencia de los vectores de expresión antes de su introducción en las líneas celulares.

Se cultivan células HEK293 (ATCC nº CRL-1573) esencialmente del modo descrito por Lindemann y col. (2005). Para la generación de líneas celulares transfectadas de modo estable se transfectan las células HEK293 con los plásmidos de expresión pIRESneo2 que contienen las secuencias de clonación del TAAR (descritas antes) con lipofectamina 2000 (Invitrogen) con arreglo a las instrucciones de uso del fabricante y 24 h después de la transfección se suplementa el medio de cultivo con 1 mg/ml de G418 (Sigma, Buchs, Suiza). Después de un período de cultivo de unos 10 d se aíslan los clones, se expanden y se ensaya su capacidad de respuesta a las aminas trazas (todos los compuestos se adquieren a Sigma) con el sistema llamado cAMP Biotrak Enzyme immunoassay (EIA) System (Amersham) al que sigue un procedimiento EIA de no acetilación proporcionado por el fabricante. Las líneas celulares monoclonales, que poseen una EC_{50} estable durante un período de ensayo de 15 pasajes, se emplean en los estudios posteriores.

Preparación de membrana y fijación de radioligando

Las células en confluencia se enjuagan con solución salina tamponada con fosfato, enfriada con hielo, sin Ca^{2+} ni Mg^{2+} , que contiene 10 mM EDTA y se centrifugan a 4 °C y 1000 rpm durante 5 min. A continuación se lava el culote dos veces con solución salina tamponada con fosfato, enfriada con hielo, se congela inmediatamente el culote celular por inmersión en nitrógeno líquido y se almacena a -80 °C hasta el momento de su utilización. Luego se suspende el culote celular en 20 ml de HEPES-NaOH (20 mM), pH 7,4, que contiene 10 mM EDTA, y se homogeneiza en un Polytron (PT 3000, Kinematica) a 10.000 rpm durante 10 s. Se centrifuga el material homogeneizado a 48.000×g a 4 °C durante 30 min y se suspende de nuevo el culote en 20 ml de HEPES-NaOH (20 mM), pH 7,4 que contiene 0,1 mM EDTA (tampón A), y se homogeneiza en un Polytron a 10.000 rpm durante 10 s. Se centrifuga el material homogeneizado a 48.000×g a 4 °C durante 30 min, se suspende de nuevo el culote en 20 ml de tampón A, y se homogeneiza en un Polytron a 10.000 rpm durante 10 s. Se determina la concentración de proteínas por el método de Pierce (Rockford, IL). Después se centrifuga el material homogeneizado a 48.000×g a 4 °C durante 10 min, se suspende de nuevo en HEPES-NaOH (20 mM), pH 7,0, que incluye $MgCl_2$ (10 mM) y $CaCl_2$ g de proteína por ml y (2 mM) (tampón B) a 200 homogeneizado en un Polytron a 10.000 rpm durante 10 s.

El ensayo de fijación se realiza a 4 °C en un volumen final de 1 ml y con un período de incubación de 30 min. Se emplea el radioligando [H^3]-rac-2-(1,2,3,4-tetrahydro-1-naftil)-2-imidazolina en una concentración igual al valor calculado de K_d de 60 nM para obtener una unión del orden del 0,1 % de la concentración total de radioligando añadido, y una fijación específica que representa del 70 al 80 % de la fijación total. La fijación no específica se define como la cantidad de la [H^3]-rac-2-(1,2,3,4-tetrahydro-1-naftil)-2-imidazolina fijada en presencia del ligando apropiado sin marcar (10 μ M). Se ensayan los ligandos competidores en un amplio intervalo de concentraciones (10 pM – 30 μ M). La concentración final de sulfoxido de dimetilo concentración en el ensayo es del 2% y no afecta la fijación del radioligando. Cada ensayo se realiza por duplicado. Todas las incubaciones se terminan por filtración rápida a través de placas UniFilter-96 (Packard Instrument Company) y placas de vidrio GF/C, preimpregnadas por lo menos durante 2 h en polietilenimina del 0.3% y empleando un colector de células del tipo Filtermate 96 Cell Harvester (Packard Instrument Company). Después se lavan los tubos y los filtros 3 veces con 1 ml de partes alícuotas del

tampón B frío. No se secan los filtros, se impregnan en de Ultima gold (45 µl/hoyo, Packard Instrument Company) y se determina la radiactividad fijada en un contador de centelleo del tipo TopCount Microplate Scintillation Counter (Packard Instrument Company).

5 Los compuestos preferidos presentan un valor K_i (µM) en ratón sobre el TAAR1 situados en el intervalo de 0,0009 a 0,01 tal como se indica en la tabla siguiente.

Ejemplo	K_i (µM) ratón	Ejemplo	K_i (µM) ratón	Ejemplo	K_i (µM) ratón	Ejemplo	K_i (µM) ratón
1	0,0061	67	0,0067	170	0,0025	251	0,009
2	0,0081	70	0,0082	175	0,0036	275	0,001
4	0,0029	73	0,0055	179	0,0026	277	0,006
6	0,0018	76	0,0011	181	0,0098	279	0,004
7	0,0046	77	0,0053	183	0,0051	281	0,004
9	0,0013	78	0,0052	186	0,0089	284	0,002
10	0,0045	81	0,0036	188	0,0024	287	0,007
18	0,0039	82	0,0012	189	0,0068	288	0,002
19	0,0077	101	0,003	190	0,0014	291	0,001
20	0,0059	102	0,006	192	0,001	292	0,007
21	0,0078	109	0,0041	193	0,008	296	0,004
23	0,0012	110	0,0067	194	0,0048	297	0,001
24	0,001	113	0,0024	195	0,0042	302	0,003
25	0,0055	114	0,0041	200	0,0028	303	0,001
26	0,0034	115	0,009	202	0,0084	304	0,001
27	0,0023	123	0,0021	204	0,005	305	0,002
28	0,0031	125	0,0044	206	0,005	306	0,002
31	0,0045	128	0,0023	207	0,002	307	0,002
32	0,0012	130	0,0039	208	0,003	308	0,001
33	0,0028	133	0,0077	225	0,001	309	0,003
51	0,0009	139	0,0039	226	0,001	312	0,001
52	0,004	141	0,0015	228	0,002	324	0,002
53	0,0015	142	0,0079	237	0,004	325	0,002
57	0,0014	149	0,0082	242	0,001	327	0,002
58	0,0014	155	0,0094	244	0,004	331	0,001
62	0,0081	161	0,0072	247	0,001	333	0,001

Los compuestos de la fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I pueden utilizarse como medicamentos, p.ej. en forma de preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones farmacéuticas pueden administrarse por vía oral, p.ej. en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura o blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. Sin embargo, la administración puede efectuarse también por vía rectal, p.ej. en forma de supositorios, por vía parenteral, p.ej. en forma de soluciones inyectables.

Los compuestos de la fórmula I pueden procesarse con vehículos inorgánicos u orgánicos, farmacéuticamente inertes, para la fabricación de las preparaciones farmacéuticas. Como vehículos para tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura pueden utilizarse como vehículos la lactosa, el almidón de maíz o sus derivados, el talco, el ácido esteárico o sus sales y similares. Los vehículos idóneos para las cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, los aceites vegetales, las ceras, las grasas, los polioles semisólidos y líquidos y similares. Sin embargo, en función de la naturaleza del principio activo, normalmente no se requieren vehículos en el caso de las cápsulas de gelatina blanda. Los vehículos idóneos para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, el agua, los polioles, la glicerina, los aceites vegetales y similares. Los vehículos apropiados para los supositorios son, por ejemplo, los aceites naturales o hidrogenados, las ceras, las grasas, los polioles similíquidos o líquidos y similares.

Las preparaciones farmacéuticas pueden contener además conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes o antioxidantes. Pueden contener además otras sustancias terapéuticamente valiosas.

Los medicamentos que contienen un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo terapéuticamente inerte son también objeto de la presente invención, así como un proceso para su fabricación, dicho proceso consiste en incorporar uno o más compuestos de la fórmula I y/o sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables y, si se desea, una o más sustancias terapéuticamente valiosas adicionales, a una forma de administración galénica junto con uno o más vehículos terapéuticamente inertes.

Las indicaciones más preferidas con arreglo a la presente invención son las que incluyen a los trastornos del sistema nervioso central, por ejemplo el tratamiento o la prevención de la esquizofrenia, la depresión, el trastorno cognitivo y la enfermedad de Alzheimer.

La dosificación puede variar dentro de amplios límites y tendrá que ajustarse, como es obvio, a los requisitos individuales de cada caso particular. En el caso de la administración oral, la dosis para adultos puede variar entre 0,01 mg y 1000 mg al día de un compuesto de la fórmula general I o de la cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La dosis diaria puede administrarse en forma de dosis individual o dividirse en subdosis y, además, el límite superior podrá rebasarse si se considera indicado.

Formulación de tabletas (granulación húmeda)

Elem.	Ingrediente	mg/tableta			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
30	1. compuesto de la fórmula I	5	25	100	500
	2. lactosa anhidra DTG	125	105	30	150
	3. Sta-Rx 1500	6	6	6	30
	4. celulosa microcristalina	30	30	30	150
35	5. estearato magnésico	1	1	1	1
	total	167	167	167	831

Procedimiento de fabricación

1. Se mezclan los elementos 1, 2, 3 y 4 y se granulan con agua purificada.
2. Se secan los gránulos a 50°C.
3. Se pasan los gránulos por un molino apropiado.
4. Se añade el elemento 5 y se mezclan durante tres minutos; se comprime en una prensa apropiada.

Formulación de cápsulas

Elem.	Ingrediente	mg/cápsula			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
45	1. compuesto de la fórmula I	5	25	100	500
	2. lactosa hidratada	159	123	148	---
	3. almidón de maíz	25	35	40	70
	4. talco	10	15	10	25
	5. estearato magnésico	1	2	2	5
50	total	200	200	300	600

Procedimiento de fabricación

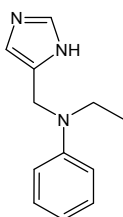
1. Se mezclan los elementos 1, 2 y 3 en una mezcladora apropiada durante 30 minutos.
2. Se añaden los elementos 4 y 5 y se mezclan durante 3 minutos.
3. Se envasa en cápsulas adecuadas.

Parte experimental

- 5 Los siguientes ejemplos ilustran la invención, pero con ellos no se pretende limitar su alcance.

Ejemplo 1

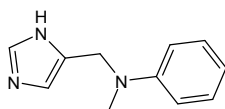
etil-(3H-imidazol-4-ilmetil)-fenil-amina



- 10 A una solución de N-etilanilina (0,145 g, 1,2 mmoles) en 1,2-dicloroetano (5 ml) se le añaden tamices moleculares (2 g, tamaño: 0,4 nm) y 4-formilimidazol (0,3 g, 3,12 mmoles). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 5 min se le añaden el triacetoxiborhidruro sódico (1,02 g, 4,8 mmoles) y ácido acético (5 gotas). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Para la purificación se añaden acetato de etilo (50 ml) y una solución 1M de bicarbonato sódico (30 ml) y se agita la mezcla. Se separa la fase orgánica, se seca con sulfato magnésico y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía flash (columna: Isolute® Flash-NH₂ (Separtis); eluyente: acetato de etilo/metanol = 95:5), obteniéndose un sólido blanco (122 mg, 51%); EM (ISP) = 202,0 ((M+H)⁺).

Ejemplo 2

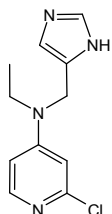
- 20 metil-(3H-imidazol-4-ilmetil)-fenil-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 188,1 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1 empleando la N-metilanilina en lugar de la N-etilanilina.

Ejemplo 3

- 25 (2-cloro-piridin-4-il)-etil-(3H-imidazol-4-ilmetil)-amina



a) dimetilamida del ácido 5-etilaminometil-imidazol-1-sulfónico

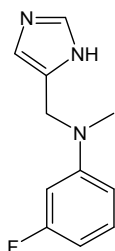
A una solución saturada de la etilamina en metanol (40 ml) se le añade la dimetilamida del ácido 4-formil-imidazol-1-sulfónico (2,5 g, 12,3 mmoles) y se agita la mezcla durante una noche. Se añade el borhidruro sódico (0,70 g, 18,5 mmoles) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 3 h. Se añade agua y se extrae la solución tres veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato magnésico y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía flash (SiO₂: diclorometano/metanol = 9:1), obteniéndose un aceite ligeramente amarillo (0,785 g, 27%); EM (ISP) = 233,1 ((M+H)⁺).

b) (2-cloro-piridin-4-il)-etil-(3H-imidazol-4-ilmetil)-amina

En un matraz sellado se calienta a 140°C durante 30 min dentro de un microondas una mezcla de la dimetilamida del ácido 5-etilaminometil-imidazol-1-sulfónico (0,2 g, 0,86 mmoles) y 2-cloro-4-fluorpiridina (0,12 g; 0,91 mmoles). Después de enfriar se añade una solución de ácido clorhídrico en etanol (5N, 1 ml) y se agita la mezcla a 90°C durante una noche. Para la purificación se añade una solución acuosa de amoníaco hasta pH básico y se extrae la mezcla tres veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato magnésico y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía flash (SiO₂; acetato de etilo/metanol = 8:2), obteniéndose un sólido blanco, (0,13 g, 64 %); EM (ISP) = 239,0 ((M+H)⁺).

Ejemplo 4

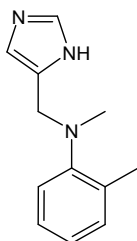
(3-fluor-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-metil-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (EI) = 205,1 (M⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1 empleando la N-metil-3-fluoranilina en lugar de la N-etilanilina.

Ejemplo 5

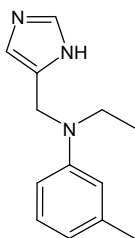
(3H-imidazol-4-ilmetil)-metil-o-tolil-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 202,1 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1 empleando la N-metil-o-tolilamina en lugar de la N-etilanilina.

Ejemplo 6

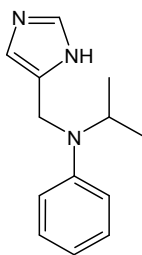
etil-(3H-imidazol-4-ilmetil)-m-tolil-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 216,2 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1 empleando la N-etil-m-tolilamina en lugar de la N-etilanilina.

Ejemplo 7

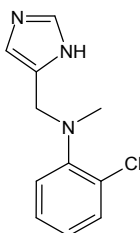
- 5 (3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-fenil-amina



- 10 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 216,2 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1 empleando la isopropil-fenil-amina en lugar de la N-etilanilina.

Ejemplo 8

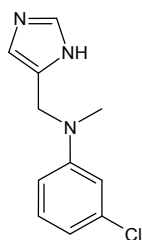
- (2-cloro-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-metil-amina



- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 221,9 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1 empleando la 2-(clorofenil)-metil-amina en lugar de la N-etilanilina.

Ejemplo 9

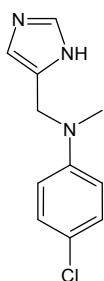
- (3-cloro-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-metil-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 221,9 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1 empleando la 3-(clorofenil)-metil-amina en lugar de la N-etilanilina.

Ejemplo 10

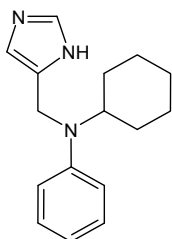
- 5 (4-cloro-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-metil-amina



- 10 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 221,9 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1 empleando la 4-(clorofenil)-metil-amina en lugar de la N-etilanilina.

Ejemplo 11

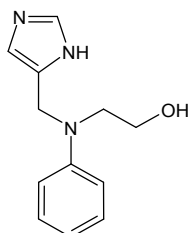
ciclohexil-(3H-imidazol-4-ilmetil)-fenil-amina



- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 256,0 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1 empleando la ciclohexil-fenil-amina en lugar de la N-etilanilina.

Ejemplo 12

2-[(3H-imidazol-4-ilmetil)-fenil-amino]-etanol

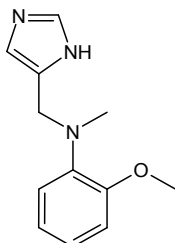


Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 218,0 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1 empleando la 2-fenilamino-etanol en lugar de la N-etilanilina.

Ejemplo 13

(3H-imidazol-4-ilmetil)-(2-metoxi-fenil)-metil-amina

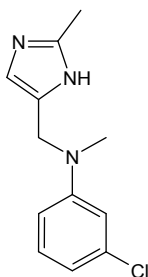
5



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 218,0 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1 empleando la (2-metoxi-fenil)-metil-amina en lugar de la N-etilanilina.

Ejemplo 14

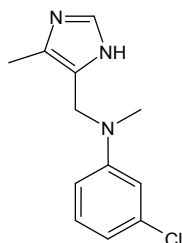
10 (3-cloro-fenil)-metil-(2-metil-3H-imidazol-4-ilmetil)-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 236,1 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1 empleando la 3-(clorofenil)-metil-amina en lugar de la N-etilanilina y el 4-formil-2-metilimidazol en lugar del 4-formilimidazol.

15 Ejemplo 15

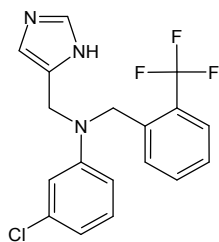
(3-cloro-fenil)-metil-(5-metil-3H-imidazol-4-ilmetil)-amina



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 235,8 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1 empleando la 3-(clorofenil)-metil-amina en lugar de la N-etilanilina y el 4-formil-5-metilimidazol en lugar del 4-formilimidazol.

Ejemplo 16

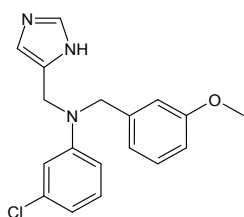
(3-cloro-fenil)-(1H-imidazol-4-ilmetil)-(2-trifluormetil-bencil)-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 366,0 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1 empleando la (3-cloro-fenil)-(3-trifluormetil-bencil)-amina en lugar de la N-etil-anilina.

5 Ejemplo 17

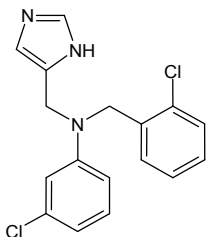
(3-cloro-fenil)-(1H-imidazol-4-ilmetil)-(3-metoxi-bencil)-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 327,9 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1 empleando la (3-cloro-fenil)-(3-metoxi-bencil)-amina en lugar de la N-etil-anilina.

10 Ejemplo 18

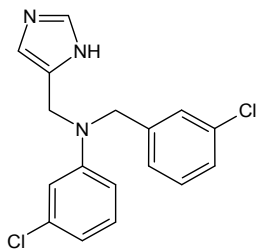
(2-cloro-bencil)-(3-cloro-fenil)-(1H-imidazol-4-ilmetil)-amina



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 332,0; 334,0 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1 empleando la (2-cloro-bencil)-(3-cloro-fenil)-amina en lugar de la N-etil-anilina.

Ejemplo 19

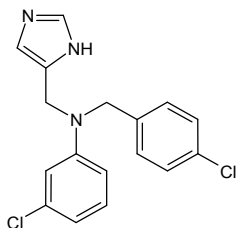
(3-cloro-bencil)-(3-cloro-fenil)-(1H-imidazol-4-ilmetil)-amina



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 331,9; 334,0 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1 empleando la (3-cloro-bencil)-(3-cloro-fenil)-amina en lugar de la N-etil-anilina.

Ejemplo 20

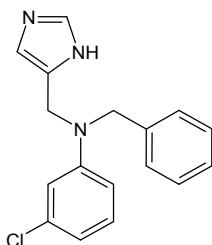
(4-cloro-bencil)-(3-cloro-fenil)-(1H-imidazol-4-ilmetil)-amina



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 332,0; 334,0 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1 empleando la (4-cloro-bencil)-(3-cloro-fenil)-amina en lugar de la N-etilanilina.

Ejemplo 21

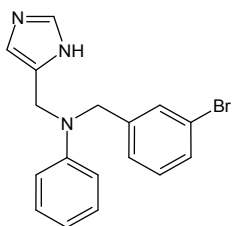
bencil-(3-cloro-fenil)-(1H-imidazol-4-ilmetil)-amina



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 298,1 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1 empleando la bencil-(3-cloro-fenil)-amina en lugar de la N-etilanilina.

Ejemplo 22

(3-bromo-bencil)-(1H-imidazol-4-ilmetil)-fenil-amina

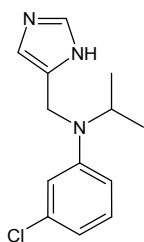


15

20 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 341,9; 343,9 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1 empleando la (3-bromo-bencil)-fenil-amina en lugar de la N-etilanilina.

Ejemplo 23

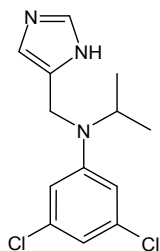
(3-cloro-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 250,1 ($(M+H)^+$), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1 empleando la (3-cloro-fenil)-isopropil-amina en lugar de la N-etilanilina.

Ejemplo 24

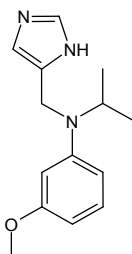
- 5 (3,5-dicloro-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 283,9; 285,9 ($(M+H)^+$), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1 empleando la (3,5-dicloro-fenil)-isopropil-amina en lugar de la N-etilanilina.

Ejemplo 25

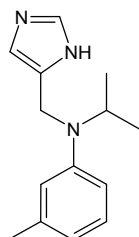
- 10 (3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-(3-metoxi-fenil)-amina



- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 246,1 ($(M+H)^+$), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1 empleando la isopropil-(3-metoxi-fenil)-amina en lugar de la N-etilanilina.

Ejemplo 26

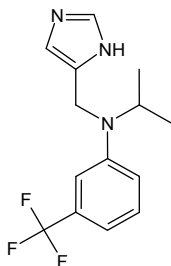
- (3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-m-tolil-amina



- 20 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 230,0 ($(M+H)^+$), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1 empleando la N-isopropil-m-tolilamina en lugar de la N-etilanilina.

Ejemplo 27

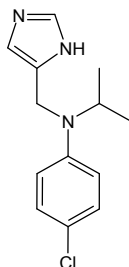
(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-(3-trifluormetil-fenil)-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 284,0 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1 empleando la N-isopropil-3-(trifluormetil)anilina en lugar de la N-etilanilina.

5 Ejemplo 28

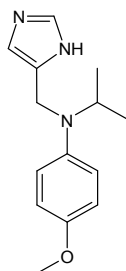
(4-cloro-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 250,1 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1 empleando la (4-cloro-fenil)-isopropil-amina en lugar de la N-etilanilina.

10 Ejemplo 29

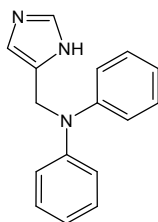
(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-(4-metoxi-fenil)-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 246,1 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1 empleando la isopropil-(4-metoxi-fenil)-amina en lugar de la N-etilanilina.

15 Ejemplo 30

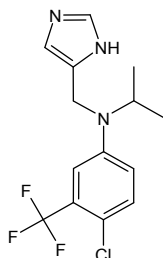
(1H-imidazol-4-ilmetil)-difeníl-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 250,1 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1 empleando la difeníl-amina en lugar de la N-etilanilina.

Ejemplo 31

(4-cloro-3-trifluormetil-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina



5

a) (4-cloro-3-trifluormetil-fenil)-isopropil-amina

Se disuelve el 5-amino-2-clorobenzotrifluoruro (0,587 g, 3,0 mmoles) en metanol (30 ml). Después se añaden la acetona (1,58 ml, 30 mmoles) y cloruro de cinc (1,635 g, 12 mmoles) y se enfría la mezcla reaccionante con un baño de hielo. Después de añadir el cianoborhidruro sódico (0,566 g, 9,0 mmoles) se mantiene la mezcla en agitación a 40°C durante una noche. Después de enfriar, se vierte la mezcla reaccionante sobre cloruro amónico/hielo y se extrae con acetato de etilo (2 veces con 50 ml). Se seca la fase orgánica con sulfato magnésico y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía flash (SiO₂; eluyente: heptano/acetato de etilo = 95:5), obteniéndose un aceite ligeramente amarillo (0,530g, 74 %), que se emplea directamente en el paso siguiente; EM (EI) = 222,1 ((M-CH₃)⁺); 237,1 (M⁺).

10

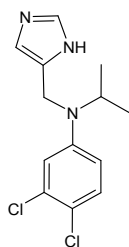
b) (4-cloro-3-trifluormetil-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina

Se obtiene la (4-cloro-3-trifluormetil-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina, EM (ISP) = 318,1 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1 empleando la (4-cloro-3-trifluormetil-fenil)-isopropil-amina en lugar de la N-etilanilina.

15

Ejemplo 32

(3,4-dicloro-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina

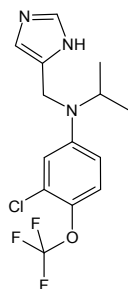


20

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 284,0 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1 empleando la (3,4-dicloro-fenil)-isopropil-amina en lugar de la N-etilanilina.

Ejemplo 33

(3-cloro-4-trifluormetoxi-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina



25

a) (3-cloro-4-trifluormetoxi-fenil)-isopropil-amina

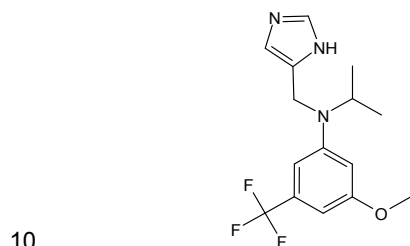
Se obtiene la (3-cloro-4-trifluormetoxi-fenil)-isopropil-amina en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 31 paso a) empleando la 3-cloro-4-trifluormetoxi-fenilamina en lugar del 5-amino-2-clorobenzotrifluoruro y se utiliza directamente en el paso siguiente.

b) (3-cloro-4-trifluormetoxi-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina

- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 334,2 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1 empleando la (3-cloro-4-trifluormetoxi-fenil)-isopropil-amina en lugar de la N-etilanilina.

Ejemplo 34

(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-(3-metoxi-5-trifluormetil-fenil)-amina



a) isopropil-(3-metoxi-5-trifluormetil-fenil)-amina

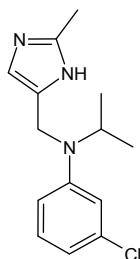
Se obtiene la isopropil-(3-metoxi-5-trifluormetil-fenil)-amina en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 31 paso a) empleando la 3-metoxi-5-(trifluormetil)-anilina en lugar del 5-amino-2-clorobenzotrifluoruro y se utiliza directamente en el paso siguiente.

- 15 b) (3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-(3-metoxi-5-trifluormetil-fenil)-amina

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 314,1 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1 empleando la isopropil-(3-metoxi-5-trifluormetil-fenil)-amina en lugar de la N-etilanilina.

Ejemplo 35

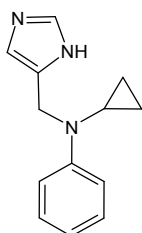
- 20 (3-cloro-fenil)-isopropil-(2-metil-3H-imidazol-4-ilmetil)-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 264,1 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1 empleando la 3-(clorofenil)-isopropil-amina en lugar de la N-etilanilina y 4-formil-2-metilimidazol en lugar del 4-formilimidazol.

- 25 Ejemplo 36

ciclopropil-(3H-imidazol-4-ilmetil)-fenil-amina

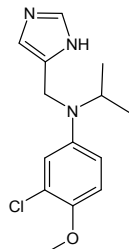


Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 214,1 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1 empleando la N-ciclopropil-anilina en lugar de la N-etilanilina.

Ejemplo 37

(3-cloro-4-metoxi-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina

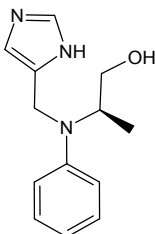
5



10 Se disuelve la N-isopropil-3-cloro-4-metoxi-anilina (0,20 g, 1,0 mmoles) en metanol (10 ml). Después se le añaden el 4-formilimidazol (0,288 g, 3,0 mmoles) y cloruro de cinc (0,545 g, 4,0 mmoles) y se enfría la mezcla reaccionante con un baño de hielo. Después de añadir cianoborhidruro sódico (0,189 g, 3,0 mmoles) se mantiene la mezcla en agitación a 40°C durante una noche. Después de enfriar, se vierte la mezcla reaccionante sobre cloruro amónico/hielo y se extrae con acetato de etilo (3 veces con 20 ml). Se seca la fase orgánica con sulfato magnésico y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía flash (columna: Isolute[®] Flash-NH₂ (Separtis); eluyente: acetato de etilo/metanol = 95:5), obteniéndose un sólido blanco (136 mg, 49%); EM (ISP) = 280,0 ((M+H)⁺).

Ejemplo 38

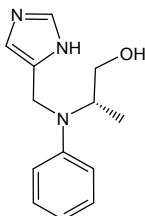
15 (R)-2-[(3H-imidazol-4-ilmetil)-fenil-amino]-propan-1-ol



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 231,9 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 37 empleando la (R)-2-fenilamino-propan-1-ol en lugar de la N-isopropil-3-cloro-4-metoxi-anilina.

Ejemplo 39

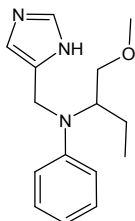
(S)-2-[(3H-imidazol-4-ilmetil)-fenil-amino]-propan-1-ol



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 231,9 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 37 empleando la (S)-2-fenilamino-propan-1-ol en lugar de la N-isopropil-3-cloro-4-metoxi-anilina.

Ejemplo 40

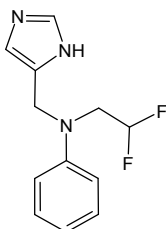
(3H-imidazol-4-ilmetil)-(1-metoximetil-propil)-fenil-amina



- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 260,0 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 37 empleando la (1-metoximetil-propil)-fenil-amina en lugar de la N-isopropil-3-cloro-4-metoxi-anilina.

Ejemplo 41

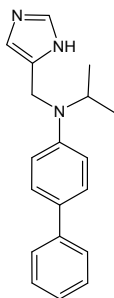
(2,2-difluor-etil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-fenil-amina



- 10 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 237,9 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 37 empleando la (2,2-difluoretil)-fenil-amina en lugar de la N-isopropil-3-cloro-4-metoxi-anilina.

Ejemplo 42

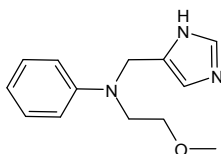
bifenil-4-il-(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina



- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 292,1 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 37 empleando la bifenil-4-il-isopropilamina en lugar de la N-isopropil-3-cloro-4-metoxi-anilina.

Ejemplo 43

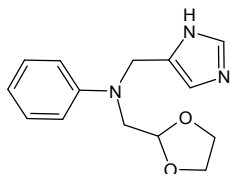
(1H-imidazol-4-ilmetil)-(2-metoxi-etil)-fenil-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 232,2 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 37 empleando la (2-metoxietil)-fenil-amina en lugar de la N-isopropil-3-cloro-4-metoxi-anilina.

Ejemplo 44

5 [1,3]dioxolan-2-ilmetil-(1H-imidazol-4-ilmetil)-fenil-amina



a) [1,3]dioxolan-2-ilmetil-fenil-amina

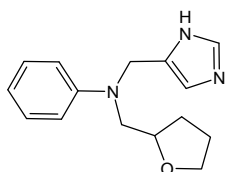
Se agita durante 5 min una suspensión de ácido fenilborónico (0,5 g, 4,1 mmoles), acetato de cobre (II) 1-hidratado (0,041 g, 0,21 mmoles) y tamices moleculares (1,5 g, tamaño: 0,4 nm, en polvo) en diclorometano (12 ml). Después se añade el 2-(aminometil)-1,3-dioxolano (0,211 g, 2,05 mmoles) y se hace burbujear oxígeno a través de la mezcla durante 5 min. Se cierra el matraz y se agita a temperatura ambiente durante una noche. Para la purificación se añaden acetato de etilo (50 ml) y una solución 1M de bicarbonato sódico (30 ml) y se agita la mezcla. Se separa la fase orgánica, se seca con sulfato magnésico y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía flash (SiO₂; eluyente: heptano/acetato de etilo = 90:10), obteniéndose un aceite ligeramente amarillo (105 mg, 14%); EM (EI) = 179,1 (M⁺).

b) [1,3]dioxolan-2-ilmetil-(1H-imidazol-4-ilmetil)-fenil-amina

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 260,1 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 37 empleando la [1,3]dioxolan-2-ilmetil-fenil-amina en lugar de la N-isopropil-3-cloro-4-metoxi-anilina.

20 Ejemplo 45

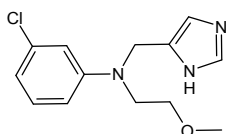
(1H-imidazol-4-ilmetil)-fenil-(tetrahydro-furan-2-ilmetil)-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 258,1 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 37 empleando la fenil-(tetrahydro-furan-2-ilmetil)-amina en lugar de la N-isopropil-3-cloro-4-metoxi-anilina.

Ejemplo 46

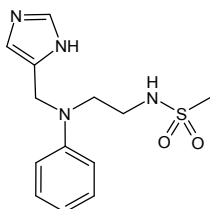
(3-cloro-fenil)-(1H-imidazol-4-ilmetil)-(2-metoxi-etil)-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 266,2 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 37 empleando la (3-cloro-fenil)-(2-metoxi-etil)-amina en lugar de la N-isopropil-3-cloro-4-metoxi-anilina.

Ejemplo 47

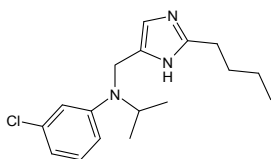
- 5 N-{2-[(3H-imidazol-4-ilmetil)-fenil-amino]-etil}-metanosulfonamida



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 295,1 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1 empleando la N-(2-anilinoetil)-metanosulfonamida en lugar de la N-etilanilina.

- 10 Ejemplo 48

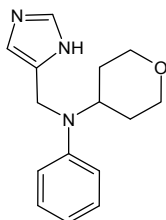
(2-butil-3H-imidazol-4-ilmetil)-(3-cloro-fenil)-isopropil-amina



- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 306,4 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 37 empleando la N-isopropil-3-cloro-anilina en lugar de la N-isopropil-3-cloro-4-metoxi-anilina y 2-butil-4-formil-imidazol en lugar del 4-formilimidazol.

Ejemplo 49

(3H-imidazol-4-ilmetil)-fenil-(tetrahidro-piran-4-il)-amina

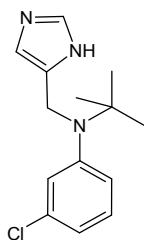


- 20 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 257,9 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1 empleando la fenil-(tetrahidro-piran-4-il)-amina en lugar de la N-etilanilina.

Ejemplo 50

tert-butil-(3-cloro-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-amina

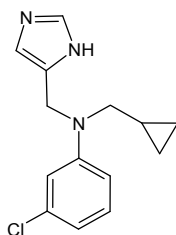
- 25



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 263,9; 266,0 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1 empleando la tert-butil-(3-cloro-fenil)-amina en lugar de la N-etilanilina.

5 Ejemplo 51

(3-cloro-fenil)-ciclopropilmetil-(3H-imidazol-4-ilmetil)-amina



a) (3-cloro-fenil)-ciclopropilmetil-amina

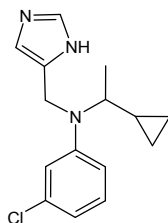
10 A una solución de 3-cloroanilina (1,27 g, 10 mmoles) en 1,2-dicloroetano (20 ml) se le añaden tamices moleculares (4 g, tamaño: 0,4 nm) y ciclopropanocarboxialdehído (0,7 g, 10 mmoles). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 5 min se le añaden el triacetoxiborhidruro sódico (3,18 g, 15 mmoles) y ácido acético (0,6 g, 10 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Para la purificación se añaden diclorometano (100 ml) y una solución 1M de bicarbonato sódico (40 ml) y se agita la mezcla. Se separa la fase orgánica, se seca con sulfato magnésico y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía flash (heptano/acetato de etilo = 9:1), obteniéndose un líquido incoloro (1,09 g, 60%); EM (EI) = 181,1 (M⁺).

b) (3-cloro-fenil)-ciclopropilmetil-(3H-imidazol-4-ilmetil)-amina

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 261,9; 263,9 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1 empleando la (3-cloro-fenil)-ciclopropilmetil-amina en lugar de la N-etilanilina.

20 Ejemplo 52

(3-cloro-fenil)-(1-ciclopropiletil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-amina



a) (3-cloro-fenil)-(1-ciclopropiletil)-amina

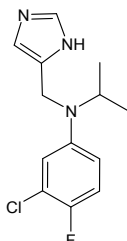
25 A una solución de 3-cloroanilina (1,27 g, 10 mmoles) en 1,2-dicloroetano (20 ml) se le añaden tamices moleculares (4 g, tamaño: 0,4 nm) y ciclopropil-metil-cetona (0,84 g, 10 mmoles). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 5 min se añaden el triacetoxiborhidruro sódico (3,18 g, 15 mmoles) y ácido acético (0,6 g, 10 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Para la purificación se añaden diclorometano (100 ml) y una solución 1M de bicarbonato sódico (40 ml) y se agita la mezcla. Se separa la fase orgánica, se seca con sulfato magnésico y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía flash (heptano/acetato de etilo = 9:1), obteniéndose un líquido incoloro (0,083 g, 4,5%); EM (ISP) = 196,3 (M+H)⁺.

b) (3-cloro-fenil)-(1-ciclopropiletil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-amina

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 276,0; 277,9 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1 empleando la (3-cloro-fenil)-(1-ciclopropiletil)-amina en lugar de la N-etilanilina.

Ejemplo 53

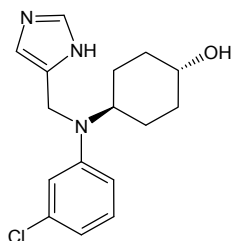
- 5 (3-cloro-4-fluor-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 268,1 ((M+H)⁺), de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1 empleando la (3-cloro-4-fluor-fenil)-isopropil-amina en lugar de la N-etilanilina.

Ejemplo 54

- 10 trans-4-[(3-cloro-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-amino]-ciclohexanol



- a) trans-[4-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-ciclohexil]-(3-cloro-fenil)-amina

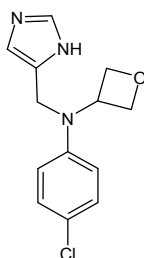
- 15 A una solución de 3-cloroanilina (1,27 g, 10 mmoles) en 1,2-dicloroetano (20 ml) se le añaden tamices moleculares (4 g, tamaño: 0,4 nm) y 4-(tert-butildimetilsililoxi)-ciclohexanona (4,57 g, 20 mmoles). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min se le añaden el triacetoxiborhidruro sódico (8,48 g, 40 mmoles) y ácido acético (1,2 g, 20 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Para la purificación se añaden diclorometano (100 ml) y una solución 1M de bicarbonato sódico (40 ml) y se agita la mezcla. Se separa la fase orgánica, se seca con sulfato magnésico y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía flash (heptano/acetato de etilo = 1:1), obteniéndose un líquido incoloro (0,80 mg, 23,5%); EM (EI) = 339,2; 341,3 (M⁺).

- 20 b) trans-4-[(3-cloro-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-amino]-ciclohexanol

- 25 A una solución de [4-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-ciclohexil]-(3-cloro-fenil)-amina (0,68 g, 20 mmoles) en 1,2-dicloroetano (10 ml) se le añaden tamices moleculares (2 g, tamaño: 0,4 nm) y 4-formil-imidazol (0,50 g, 5,2 mmoles). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min se le añaden el triacetoxiborhidruro sódico (1,70 g, 8 mmoles) y ácido acético (0,24 g, 4 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Para la purificación se añaden diclorometano (50 ml) y una solución 1M de bicarbonato sódico (30 ml) y se agita la mezcla. Se separa la fase orgánica, se seca con sulfato magnésico y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía flash (heptano/acetato de etilo = 1:1), obteniéndose a 0,3 g de un sólido blanco. Se disuelve este compuesto en tetrahidrofurano (5 ml), se le añade a 0°C una solución de fluoruro de tetrabutilamonio (1M en tetrahidrofurano, 2 ml) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se evapora el disolvente y se mezcla el residuo con agua y acetato de etilo. Se separa la fase orgánica, se seca con sulfato magnésico y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía flash (acetato de etilo/metanol = 9:1), obteniéndose una espuma blanca (0,14 mg, 65%); EM (ISP) = 306,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 55

- (4-cloro-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-oxetan-3-il-amina



a) (4-cloro-fenil)-oxetan-3-il-amina

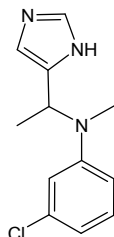
Se disuelve la 4-cloroanilina (0,26 g, 2,0 mmoles) en metanol (25 ml). Después se le añaden la 3-oxetanona (0,22 g, 3 mmoles) y cloruro de cinc (1,09 g, 8,0 mmoles) y se enfría la mezcla reaccionante con un baño de hielo. Después de añadir el cianoborhidruro sódico (0,377 g, 6,0 mmoles) se mantiene la mezcla en agitación a 40°C durante 5 horas. Después de enfriar, se vierte la mezcla reaccionante sobre cloruro amónico/hielo y se extrae con acetato de etilo (3 veces con 20 ml). Se seca la fase orgánica con sulfato magnésico y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía flash (heptano/acetato de etilo = 95:5), obteniéndose un líquido ligeramente amarillo (108 mg, 29%); RMN- ^1H (CDCl_3): 4,14 b, 1H (NH); 4,55 m, 3H (CHO, CHN); 5,00 t, 2H (CHO), 6,43 d, 2H (aril-H) y 7,15 d, 2H (aril-H).

b) (4-cloro-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-oxetan-3-il-amina

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 264,1 ($(\text{M}+\text{H})^+$), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1 empleando la (4-cloro-fenil)-oxetan-3-il-amina en lugar de la N-etilanilina.

Ejemplo 56

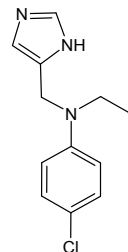
15 (3-cloro-fenil)-[1-(3H-imidazol-4-il)-etil]-metil-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 236,1 ($(\text{M}+\text{H})^+$), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1 empleando la (3-clorofenil)-metil-amina en lugar de la N-etilanilina y 4-acetilimidazol en lugar del 4-formilimidazol.

Ejemplo 57

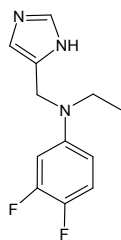
(4-cloro-fenil)-etil-(3H-imidazol-4-ilmetil)-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 236,1; 238,1 ($(\text{M}+\text{H})^+$), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1 empleando la (4-clorofenil)-etil-amina en lugar de la N-etilanilina.

Ejemplo 58

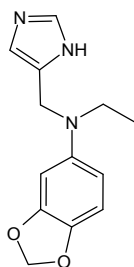
(3,4-difluor-fenil)-etil-(3H-imidazol-4-ilmetil)-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 238,1 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1 empleando la (3,4-difluorfenil)-etil-amina en lugar de la N-etilanilina.

Ejemplo 59

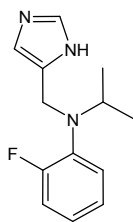
- 5 benzo[1,3]dioxol-5-il-etil-(3H-imidazol-4-ilmetil)-amina



- 10 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 246,1 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1 empleando la (benzo[1,3]dioxol-5-il)-etil-amina en lugar de la N-etilanilina.

Ejemplo 60

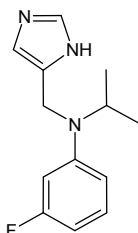
(2-fluor-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina



- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 234,1 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1 empleando la (2-fluorfenil)-isopropil-amina en lugar de la N-etilanilina.

Ejemplo 61

(3-fluor-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina

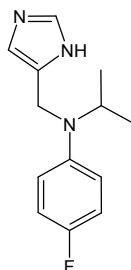


Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 234,1 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1 empleando la (3-fluorfenil)-isopropil-amina en lugar de la N-etilanilina.

Ejemplo 62

(4-fluor-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina

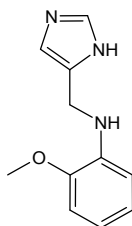
5



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 234,0 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1 empleando la (4-fluorfenil)-isopropil-amina en lugar de la N-etilanilina.

Ejemplo 63

10 (3H-imidazol-4-ilmetil)-(2-metoxi-fenil)-amina

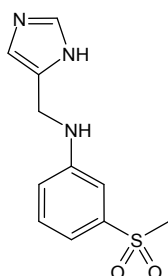


15 A una solución de 2-metoxianilina (0,62 g, 5 mmoles) en metanol (5 ml) se le añade el 4-formilimidazol (0,48 g, 5 mmoles). Después de agitar la mezcla a 60°C durante una noche se enfría la solución y se le añade el borhidruro sódico (0,28 g, 7,5 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añade agua y se extrae la mezcla con acetato de etilo. Se separa la fase orgánica, se lava con agua, se seca con sulfato magnésico y se concentra. Se purifica el residuo por recristalización en heptano/acetato de etilo, obteniéndose cristales de color blanco mate (0,85 mg, 84%); EM (ISP) = 204,3 ((M+H)⁺).

Ejemplo 64

(3H-imidazol-4-ilmetil)-(3-metanosulfonil-fenil)-amina

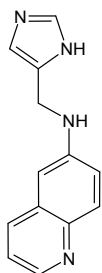
20



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 252,1 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 63 empleando la 3-metilsulfonil-anilina en lugar de la 2-metoxianilina.

Ejemplo 65

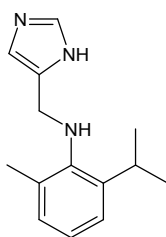
25 (3H-imidazol-4-ilmetil)-quinolin-6-il-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 225,1 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 63 empleando la 6-aminoquinolina en lugar de la 2-metoxianilina.

Ejemplo 66

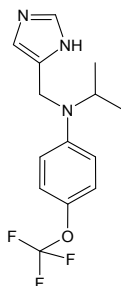
5 (3H-imidazol-4-ilmetil)-(2-isopropil-6-metil-fenil)-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 230,4 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 63 empleando la 2-isopropil-6-metil-anilina en lugar de la 2-metoxianilina.

Ejemplo 67

10 (3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina



a) (3H-imidazol-4-ilmetil)-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina

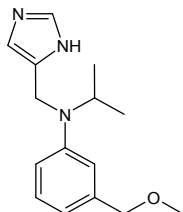
- 15 A una solución de 4-trifluorometoxianilina (0,89 g, 5 mmoles) en metanol (5 ml) se le añade el 4-formilimidazol (0,48 g, 5 mmoles). Después de agitar la mezcla a 60°C durante una noche se enfría la solución y se le añade el borhidruro sódico (0,28 g, 7,5 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 4 horas. Se le añade agua y se extrae la mezcla con acetato de etilo. Se separa la fase orgánica, se lava con agua, se seca con sulfato magnésico y se concentra. Se purifica el residuo por filtración a través de una columna (heptano/acetato de etilo = 1:1), obteniéndose un líquido ligeramente amarillo (1,0 g, 78%); EM (ISP) = 258,1 ((M+H)⁺).

20 b) (3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina

- 25 A una solución de (3H-imidazol-4-ilmetil)-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina (0,39 g, 1,5 mmoles) en 1,2-dicloroetano (5 ml) se le añaden sucesivamente el 2-metoxipropeno (0,16g, 2,25 mmoles), ácido trifluoracético (0,26 g, 2,25 mmoles) y triacetoxiborhidruro sódico (0,48 g, 2,25 mmoles). Después de agitar la mezcla a 60°C durante una noche se le añade una solución 1 M de hidróxido sódico (5 ml) y se extrae la mezcla con diclorometano. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con sulfato magnésico y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía de columna (heptano/acetato de etilo=1:1), obteniéndose un sólido blanco (0,24 g, 53%); EM (ISP) = 300,1 ((M+H)⁺).

Ejemplo 68

(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-(3-metoximetil-fenil)-amina

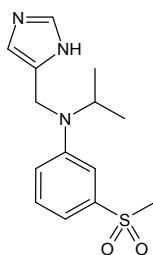


5

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 260,3 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 67 empleando la 3-metoximetil-anilina en lugar de la 4-trifluorometoxianilina en el paso a).

Ejemplo 69

(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-(3-metanosulfonil-fenil)-amina



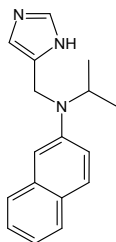
10

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 280,3 ((M-CH₃)⁺); 294,3 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 67 empleando la 3-metanosulfonil-anilina en lugar de la 4-trifluorometoxianilina en el paso a).

Ejemplo 70

(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-naftalen-2-il-amina

15

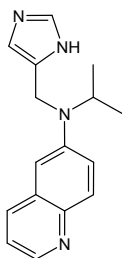


Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 266,1 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 67 empleando el 2-aminonaftaleno en lugar de la 4-trifluorometoxianilina en el paso a).

20

Ejemplo 71

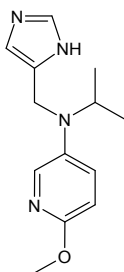
(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-quinolin-6-il-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 267,4 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 67 empleando la 6-aminoquinolina en lugar de la 4-trifluorometoxianilina en el paso a).

5 Ejemplo 72

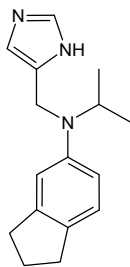
(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-(6-metoxipiridin-3-il)-amina



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 247,3 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 67 empleando la 5-amino-2-metoxipiridina en lugar de la 4-trifluorometoxianilina en el paso a).

Ejemplo 73

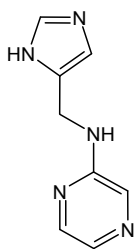
(3H-imidazol-4-ilmetil)-indan-5-il-isopropil-amina



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 256,3 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 67 empleando la indan-5-ilamina en lugar de la 4-trifluorometoxianilina en el paso a).

Ejemplo 74

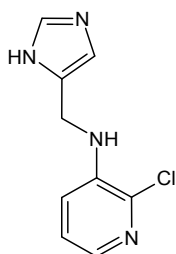
20 (3H-imidazol-4-ilmetil)-pirazin-2-il-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 176,0 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 63 empleando la pirazin-2-ilamina en lugar de la 2-metoxianilina.

Ejemplo 75

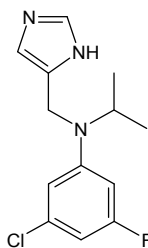
5 (2-cloro-piridin-3-il)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-amina



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 208,8; 210,9 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 63 empleando la 3-amino-2-cloro-piridina en lugar de la 2-metoxianilina.

Ejemplo 76

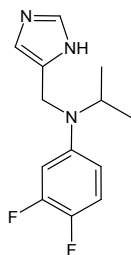
(3-cloro-5-fluor-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 268,3, 270,3 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 67 empleando la 3-cloro-5-fluoranilina en lugar de la 4-trifluorometoxianilina en el paso a).

Ejemplo 77

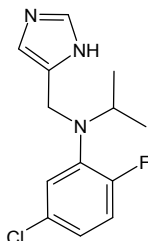
20 (3,4-difluor-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 252,3 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 67 empleando la 3,4-difluoranilina en lugar de la 4-trifluorometoxianilina en el paso a).

5 Ejemplo 78

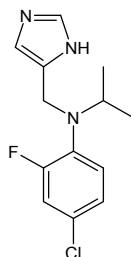
(5-cloro-2-fluor-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 268,1 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 67 empleando la 5-cloro-2-fluoranilina en lugar de la 4-trifluorometoxianilina en el paso a).

Ejemplo 79

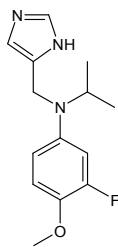
(4-cloro-2-fluor-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 268,4 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 67 empleando la 4-cloro-2-fluoranilina en lugar de la 4-trifluorometoxianilina en el paso a).

Ejemplo 80

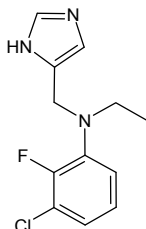
20 (3-fluor-4-metoxi-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 264,3 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 67 empleando la 3-fluor-4-metoxianilina en lugar de la 4-trifluormetoxianilina en el paso a).

5 Ejemplo 81

(3-cloro-2-fluor-fenil)-etil-(3H-imidazol-4-ilmetil)-amina



a) (3-cloro-2-fluor-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-amina

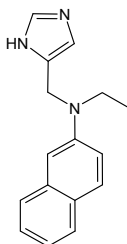
- 10 A una solución de 3-cloro-2-fluor-anilina (0,44 g, 3 mmoles) en metanol (5 ml) se le añade el 4-formilimidazol (0,29 g, 3 mmoles). Después de agitar la mezcla a 60°C durante una noche se enfría la solución y se le añade el borhidruro sódico (0,57 g, 15 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 4 horas. Se le añade agua y se extrae la mezcla con acetato de etilo. Se separa la fase orgánica, se lava con agua, se seca con sulfato magnésico y se concentra. Se purifica el residuo por filtración a través de una columna (heptano/acetato de etilo = 1:1), obteniéndose un líquido ligeramente amarillo (0,55 mg, 81%); EM (ISP) = 226,3 ((M+H)⁺).

b) (3-cloro-2-fluor-fenil)-etil-(3H-imidazol-4-ilmetil)-amina

- 20 Se disuelve la (3-cloro-2-fluor-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-amina (0,24 g, 1 mmoles) en metanol (15 ml). Se le añaden acetaldehído (0,28 ml, 5 mmoles), cloruro de cinc (0,55 g, 4 mmoles) y cianoborhidruro sódico (0,19 g, 3 mmoles) y se mantiene la mezcla reaccionante en agitación a 40°C durante una noche. Después de enfriar, se vierte la mezcla reaccionante sobre cloruro amónico/hielo y se extrae con acetato de etilo (2 veces con 50 ml). Se seca la fase orgánica con sulfato magnésico y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía flash (SiO₂; eluyente: heptano/acetato de etilo = 90:10), obteniéndose un aceite ligeramente amarillo (0,16g, 63 %); EM (ISP) = 254,1 ((M+H)⁺).

Ejemplo 82

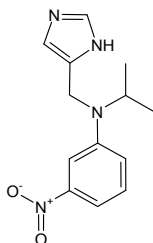
- 25 etil-(3H-imidazol-4-ilmetil)-naftalen-2-il-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 252,1 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 81 empleando la 2-naftilamina en lugar de la 3-cloro-2-fluor-anilina en el paso a).

Ejemplo 83

(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-(3-nitro-fenil)-amina

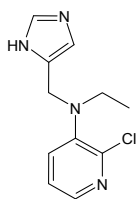


- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 261 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 67 empleando la 3-nitronanilina en lugar de la 4-trifluorometoxianilina en el paso a).

Ejemplo 84

(2-cloro-piridin-3-il)-etil-(3H-imidazol-4-ilmetil)-amina

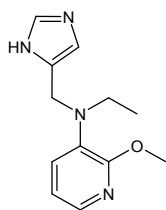
10



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 237,1 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 81 empleando la 3-amino-2-cloropiridina en lugar de la 3-cloro-2-fluoranilina en el paso a).

15 Ejemplo 85

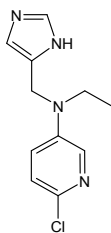
etil-(3H-imidazol-4-ilmetil)-(2-metoxi-piridin-3-il)-amina



- 20 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 233,3 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 81 empleando la 3-amino-2-metoxipiridina en lugar de la 3-cloro-2-fluoranilina en el paso a).

Ejemplo 86

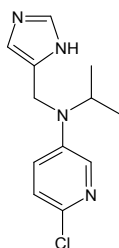
(6-cloro-piridin-3-il)-etil-(3H-imidazol-4-ilmetil)-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 236,8; 238,9 $((M+H)^+)$, en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 81 empleando la 5-amino-2-cloropiridina en lugar de la 3-cloro-2-fluoranilina en el paso a).

5 Ejemplo 87

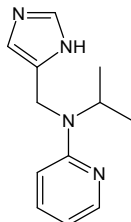
(6-cloro-piridin-3-il)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 250,9; 252,9 $((M+H)^+)$, de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 67 empleando la 5-amino-2-cloropiridina en lugar de la 4-trifluorometoxianilina en el paso a).

10 Ejemplo 88

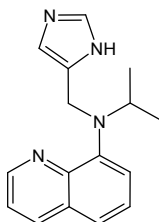
(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-piridin-2-il-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 217,4 $((M+H)^+)$, de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 67 empleando la 2-aminopiridina en lugar de la 4-trifluorometoxianilina en el paso a).

15 Ejemplo 89

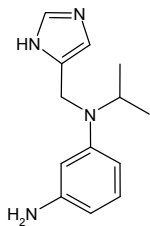
(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-quinolin-8-il-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 267,3 $((M+H)^+)$, de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 67 empleando la 8-aminoquinolina en lugar de la 4-trifluorometoxianilina en el paso a).

20 Ejemplo 90

N-(3H-imidazol-4-ilmetil)-N-isopropil-benceno-1,3-diamina



a) isopropil-(3-nitro-fenil)-[3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazol-4-ilmetil]-amina

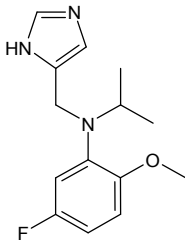
Al hidruro sódico (149 mg, al 55% en aceite mineral, 3,42 mmoles) en tetrahidrofurano (240 ml) se le añade una solución de la (3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-(3-nitro-fenil)-amina (685 mg, 2,63 mmoles) en tetrahidrofurano (100 ml) y se continúa la agitación a temperatura ambiente durante 45 min. Se enfría la mezcla reaccionante con un baño de hielo y se le añade el cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (439 mg, 2,63 mmoles). Después de agitar la suspensión durante una noche se interrumpe la reacción por adición de una solución saturada de bicarbonato sódico. Se evapora el tetrahidrofurano y se extrae el residuo dos veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua, se secan con sulfato magnésico y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía flash (SiO₂; eluyente: heptano/acetato de etilo = 80:20), obteniéndose un aceite ligeramente amarillo, (0,20 g, 20 %); EM (ISP) = 391,3 ((M+H)⁺).

b) N-(3H-imidazol-4-ilmetil)-N-isopropil-benceno-1,3-diamina

Se disuelve la isopropil-(3-nitro-fenil)-[3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazol-4-ilmetil]-amina (0,2 g, 0,51 mmoles) en etanol, se le añade paladio sobre carbón (20 mg, 10% de Pd) y se hidrogena la mezcla durante una noche. Se filtra el catalizador y se evapora el disolvente. Se disuelve el residuo en acetato de etilo y se filtra a través de gel de sílice. Después de la evaporación se disuelve el residuo en ácido clorhídrico en etanol (5M, 1 ml) y se agita a 60°C durante 2 horas. Se evapora el disolvente y se reparte el residuo entre una solución de hidróxido sódico (10%) y diclorometano. Después de la separación se extrae de nuevo la fase acuosa con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato magnésico y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía flash (columna: Isolute® Flash-NH₂ de Separtis; eluyente: acetato de etilo/metanol = 90:10), obteniéndose una goma ligeramente amarilla. (0,054 g, 51 %); EM (ISP) = 231,4 ((M+H)⁺).

Ejemplo 91

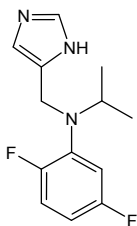
(5-fluor-2-metoksi-fenil)-(1H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 263,9 ((M+H)⁺), de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 67 empleando la 5-fluor-2-metoxi-anilina en lugar de la 4-trifluorometoxianilina en el paso a).

Ejemplo 92

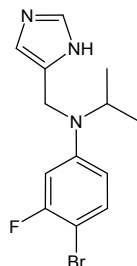
(2,5-difluor-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 251,9 ((M+H)⁺), de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 67 empleando la 2,5-difluoranilina en lugar de la 4-trifluormetoxianilina en el paso a).

Ejemplo 93

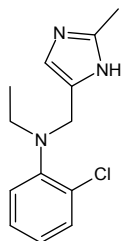
(4-bromo-3-fluor-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina



- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 251,9 ((M+H)⁺), de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 67 empleando la 4-bromo-3-fluoranilina en lugar de la 4-trifluorometoxianilina en el paso a).

Ejemplo 94

(2-cloro-fenil)-etil-(2-metil-3H-imidazol-4-ilmetil)-amina

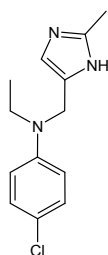


- 10 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 250,3; 252,3 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 81 empleando la 2-cloroanilina en lugar de la 3-cloro-2-fluoranilina y el 4-formil-2-metil-imidazol en lugar del 4-formilimidazol en el paso a).

Ejemplo 95

(4-cloro-fenil)-etil-(2-metil-3H-imidazol-4-ilmetil)-amina

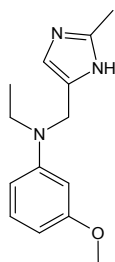
15



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 250,1; 252,2 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 81 empleando la 4-cloroanilina en lugar de la 3-cloro-2-fluoranilina y el 4-formil-2-metil-imidazol en lugar del 4-formilimidazol en el paso a).

20 Ejemplo 96

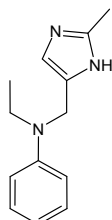
etil-(3-metoxi-fenil)-(2-metil-3H-imidazol-4-ilmetil)-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 246,3 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 81 empleando la 3-metoxianilina en lugar de la 3-cloro-2-fluoranilina y el 4-formil-2-metil-imidazol en lugar del 4-formilimidazol en el paso a).

5 Ejemplo 97

etil-(2-metil-3H-imidazol-4-ilmetil)-fenil-amina

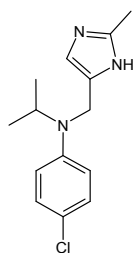


Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 216,3 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 81 empleando la anilina en lugar de la 3-cloro-2-fluoranilina y el 4-formil-2-metil-imidazol en lugar del 4-formilimidazol en el paso a).

10

Ejemplo 98

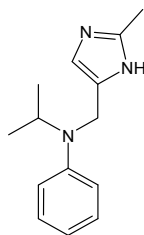
(4-cloro-fenil)-isopropil-(2-metil-3H-imidazol-4-ilmetil)-amina



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 264,0 ((M+H)⁺), de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 67 empleando la 4-cloroanilina en lugar de la 4-trifluormetoxianilina y el 4-formil-2-metil-imidazol en lugar del 4-formilimidazol en el paso a).

Ejemplo 99

isopropil-(2-metil-3H-imidazol-4-ilmetil)-fenil-amina

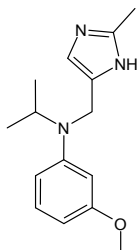


20

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 230,3 $((M+H)^+)$, de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 67 empleando la anilina en lugar de la 4-trifluorometoxianilina y el 4-formil-2-metil-imidazol en lugar del 4-formilimidazol en el paso a).

Ejemplo 100

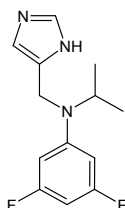
- 5 isopropil-(3-metoxi-fenil)-(2-metil-3H-imidazol-4-ilmetil)-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 260,3 $((M+H)^+)$, de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 67 empleando la 3-metoxianilina en lugar de la 4-trifluorometoxianilina y el 4-formil-2-metil-imidazol en lugar del 4-formilimidazol en el paso a).

- 10 Ejemplo 101

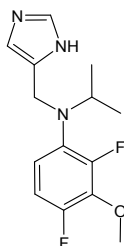
(3,5-difluor-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina



- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 252,3 $((M+H)^+)$, de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 67 empleando la 3,5-difluoranilina en lugar de la 4-trifluorometoxianilina en el paso a).

Ejemplo 102

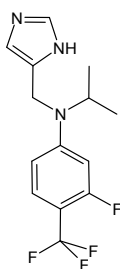
(2,4-difluor-3-metoxi-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina



- 20 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 282,4 $((M+H)^+)$, de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 67 empleando la 2,4-difluor-3-metoxianilina en lugar de la 4-trifluorometoxianilina en el paso a).

Ejemplo 103

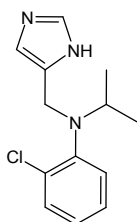
(3-fluor-4-trifluorometil-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 302,4 $((M+H)^+)$, de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 67 empleando la 3-fluor-4-trifluorometil-anilina en lugar de la 4-trifluorometoxianilina en el paso a).

Ejemplo 104

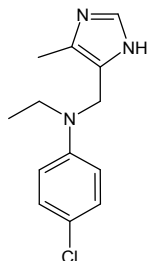
- 5 (2-cloro-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 250,1 $((M+H)^+)$, de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 67 empleando la 2-cloroanilina en lugar de la 4-trifluorometoxianilina en el paso a).

Ejemplo 105

- 10 (4-cloro-fenil)-etil-(5-metil-3H-imidazol-4-ilmetil)-amina

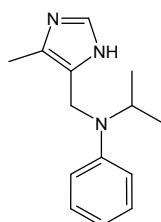


Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 249,9 $((M+H)^+)$, de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 81 empleando la 4-cloroanilina en lugar de la 3-cloro-2-fluoranilina y 4-formil-5-metil-imidazol en lugar del 4-formilimidazol en el paso a).

15

Ejemplo 106

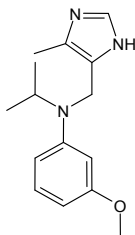
isopropil-(5-metil-3H-imidazol-4-ilmetil)-fenil-amina



- 20 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 230,0 $((M+H)^+)$, de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 67 empleando la anilina en lugar de la 4-trifluorometoxianilina y el 4-formil-5-metil-imidazol en lugar del 4-formilimidazol en el paso a).

Ejemplo 107

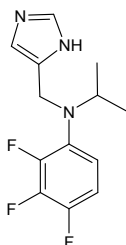
isopropil-(3-metoxi-fenil)-(5-metil-3H-imidazol-4-ilmetil)-amina



- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 260,0 ((M+H)⁺), de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 67 empleando la 3-metoxianilina en lugar de la 4-trifluorometoxianilina y el 4-formil-5-metil-imidazol en lugar del 4-formilimidazol en el paso a).

Ejemplo 108

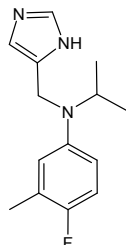
(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-(2,3,4-trifluor-fenil)-amina



- 10 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 270,4 ((M+H)⁺), de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 67 empleando la 2,3,4-trifluor-anilina en lugar de la 4-trifluorometoxianilina en el paso a).

Ejemplo 109

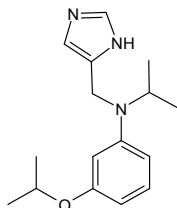
(4-fluor-3-metil-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina



- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 248,2 ((M+H)⁺), de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 67 empleando la 4-trifluor-3-metil-anilina en lugar de la 4-trifluorometoxianilina en el paso a).

Ejemplo 110

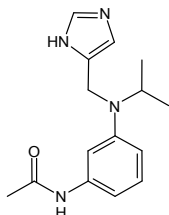
(3H-imidazol-4-ilmetil)-(3-isopropoxi-fenil)-isopropil-amina



- 20 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 274,4 ((M+H)⁺), de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 67 empleando la 3-isopropoxianilina en lugar de la 4-trifluorometoxianilina en el paso a).

Ejemplo 111

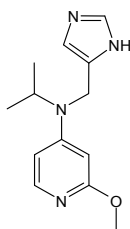
N-{3-[(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amino]-fenil}-acetamida



- 5 Se disuelve la isopropil-(3-nitro-fenil)-[3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazol-4-ilmetil]-amina (0,055 g, 0,14 mmoles) en etanol, se le añade el paladio sobre carbón (20 mg, 10% de Pd) y se hidrogena la mezcla durante una noche. Se filtra el catalizador y se evapora el disolvente. Se disuelve el residuo en acetato de etilo y se filtra a través de gel de sílice. Después de la evaporación se disuelve el residuo en tolueno (1,5 ml) y tetrahidrofurano (3 ml), se le añade anhídrido acético (0,015 mg, 0,14 mmoles) y se agita la mezcla durante una noche. Se evaporan los disolventes y se reparte el residuo entre una solución de bicarbonato sódico y acetato de etilo. Se seca la fase orgánica con sulfato magnésico y se concentra. Se disuelve el residuo en tetrahidrofurano (5 ml) y se le añade una solución de fluoruro de tetrabutilamonio (0,3 ml, 1M) en tetrahidrofurano. Después de agitar la mezcla a 65°C
- 10 durante una noche se evapora el disolvente y se purifica el residuo por cromatografía flash (columna: Isolute® Flash-NH₂ de Separtis; eluyente: acetato de etilo/metanol = 95:5), obteniéndose una goma blanca, (0,005 g, 34 %); EM (ISP) = 273,2 ((M+H)⁺).

Ejemplo 112

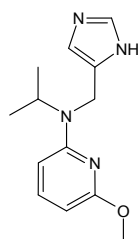
- 15 (3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-(2-metoxi-piridin-4-il)-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 247,3 ((M+H)⁺), de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 67 empleando la 4-amino-2-metoxipiridina en lugar de la 4-trifluormetoxianilina en el paso a).

Ejemplo 113

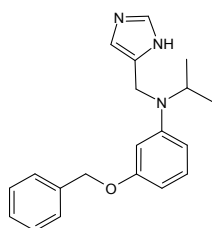
- 20 (3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-(6-metoxi-piridin-2-il)-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 247,3 ((M+H)⁺), de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 67 empleando la 2-amino-6-metoxipiridina en lugar de la 4-trifluormetoxianilina en el paso a).

Ejemplo 114

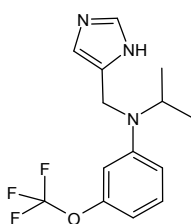
- 25 (3-benciloxi-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 322,3 $((M+H)^+)$, de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 67 empleando la 3-benciloxi-anilina en lugar de la 4-trifluorometoxianilina en el paso a).

Ejemplo 115

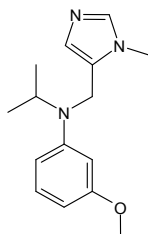
- 5 (3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-(3-trifluorometoxi-fenil)-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 300,1 $((M+H)^+)$, de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 67 empleando la 3-trifluorometoxianilina en lugar de la 4-trifluorometoxianilina en el paso a).

- 10 Ejemplo 116

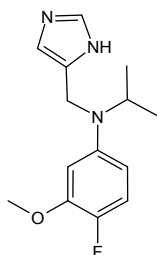
isopropil-(3-metoxi-fenil)-(3-metil-3H-imidazol-4-ilmetil)-amina



- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 260,0 $((M+H)^+)$, de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 67 empleando la 3-metoxianilina en lugar de la 4-trifluorometoxianilina y el 4-formil-1-metil-imidazol en lugar del 4-formilimidazol en el paso a).

Ejemplo 117

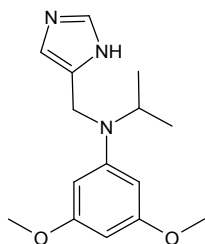
(4-fluor-3-metoxi-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina



- 20 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 264,0 $((M+H)^+)$, de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 67 empleando la 4-fluor-3-metoxianilina en lugar de la 4-trifluorometoxianilina en el paso a).

Ejemplo 118

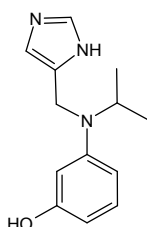
(3,5-dimetoxi-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina



- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 276,4 ((M+H)⁺), de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 67 empleando la 3,5-dimetoxianilina en lugar de la 4-trifluorometoxianilina en el paso a).

Ejemplo 119

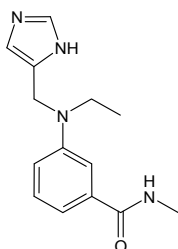
3-[(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amino]-fenol



- 10 Se disuelve la (3-benciloxi-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina (0,109 g, 0,34 mmoles) en etanol (10 ml), se le añade paladio sobre carbón (10 mg, 10% de Pd) y se hidrogena la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se filtra el catalizador y se evapora el disolvente. Se purifica el residuo por cromatografía flash (columna: Isolite[®] Flash-NH₂ de Separtis; eluyente: acetato de etilo/metanol = 95:5), obteniéndose una espuma blanca, (0,042 g, 53 %); EM (ISP) = 232,1 ((M+H)⁺).

Ejemplo 120

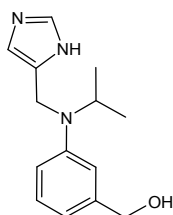
- 15 3-[etil-(3H-imidazol-4-ilmetil)-amino]-N-metil-benzamida



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 259,3 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 81 empleando la 3-amino-benzoilmetilamida en lugar de la 3-cloro-2-fluoranilina en el paso a).

- 20 Ejemplo 121

{3-[(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amino]-fenil}-metanol



a) [3-tert-butil-dimetil-silaniloximetil]fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina

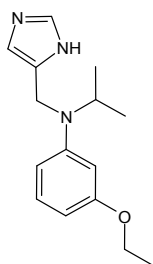
Se obtiene la [3-tert-butil-dimetil-silaniloximetil]fenil]-(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina, EM (ISP) = 228,4 ((M-TBDMSO)⁺), 360,5 ((M+H)⁺), de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 67 empleando la 3-(tert-butil-dimetilsilaniloximetil)-fenilamina en lugar de la 4-trifluormetoxianilina en el paso a).

b) {3-[(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amino]-fenil}-metanol

- 5 Se disuelve la [3-tert-butil-dimetil-silaniloximetil]fenil]-(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina (0,724 g, 2 mmoles) en tetrahidrofurano (20 ml) y se le añade una solución de fluoruro de tetrabutilamonio (4 ml, 1M) en tetrahidrofurano. Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante una noche se evapora el disolvente y se purifica el residuo por cromatografía flash (SiO₂, eluyente: acetato de etilo), obteniéndose una goma incolora, (0,252 g, 51 %); EM (ISP) = 246,4 ((M+H)⁺).

10 Ejemplo 122

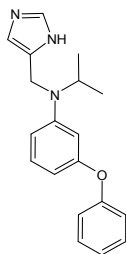
(3-etoxi-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina



- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 260,1 ((M+H)⁺), de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 67 empleando la 3-etoxianilina en lugar de la 4-trifluormetoxianilina en el paso a).

Ejemplo 123

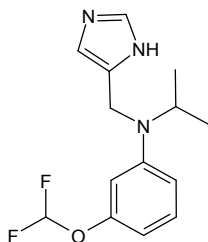
(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-(3-fenoxi-fenil)-amina



- 20 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 308,4 ((M+H)⁺), de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 67 empleando la 3-fenoxianilina en lugar de la 4-trifluormetoxianilina en el paso a).

Ejemplo 124

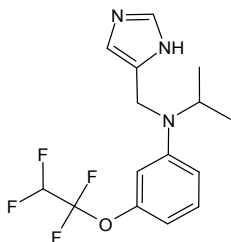
((3-difluormetoxi-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina



- 25 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 282,4 ((M+H)⁺), de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 67 empleando la 3-difluormetoxianilina en lugar de la 4-trifluormetoxianilina en el paso a).

Ejemplo 125

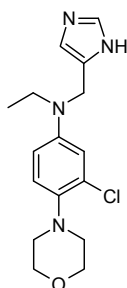
(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-[3-(1,1,2,2-tetrafluor-etoxi)-fenil]-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 332,3 ((M+H)⁺), de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 67 empleando la 1,1,2,2-tetrafluor-etoxi-anilina en lugar de la 4-trifluormetoxianilina en el paso a).

5 Ejemplo 126

(3-cloro-4-morfolin-4-il-fenil)-etil-(1H-imidazol-4-ilmetil)-amina

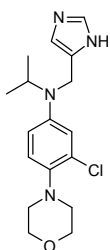


Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 321,1 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 81 empleando la 3-cloro-4-morfolin-4-il-fenilamina en lugar de la 3-cloro-2-fluor-anilina en el paso a).

10

Ejemplo 127

(3-cloro-4-morfolin-4-il-fenil)-(1H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina

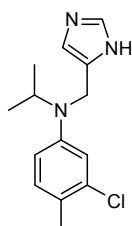


Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 335,4 ((M+H)⁺), de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 67 empleando la 3-cloro-4-morfolin-4-il-fenilamina en lugar de la 4-trifluormetoxianilina en el paso a).

15

Ejemplo 128

(3-cloro-4-metil-fenil)-(1H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina

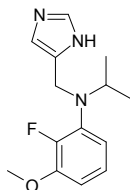


Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 264,0 ((M+H)⁺), de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 67 empleando la 3-cloro-4-metil-anilina en lugar de la 4-trifluormetoxianilina en el paso a).

20

Ejemplo 129

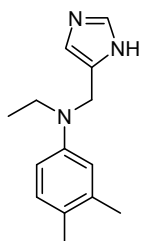
(2-fluor-3-metoxi-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina



- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 264,0 ((M+H)⁺), de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 67 empleando la 2-fluor-3-metoxi-anilina en lugar de la 4-trifluorometoxianilina en el paso a).

Ejemplo 130

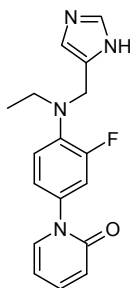
(3,4-dimetil-fenil)-etil-(1H-imidazol-4-ilmetil)-amina



- 10 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 230,3 ((M+H)⁺), de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 81 empleando la 3,4-dimetilanilina en lugar de la 3-cloro-2-fluoranilina en el paso a).

Ejemplo 131

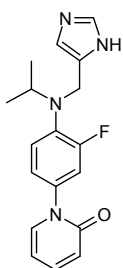
1-{4-[etil-(1H-imidazol-4-ilmetil)-amino]-3-fluor-fenil}-1H-piridin-2-ona



- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 313,3 ((M+H)⁺), de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 81 empleando la 1-(4-amino-3-fluor-fenil)-1H-piridin-2-ona en lugar de la 3-cloro-2-fluoranilina en el paso a).

Ejemplo 132

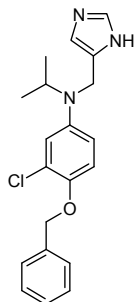
1-{3-fluor-4-[(1H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amino]-fenil}-1H-piridin-2-ona



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 327,3 ((M+H)⁺), de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 67 empleando la 1-(4-amino-3-fluor-fenil)-1H-piridin-2-ona en lugar de la 4-trifluorometoxianilina en el paso a).

Ejemplo 133

(4-benciloxi-3-cloro-fenil)-(1H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina

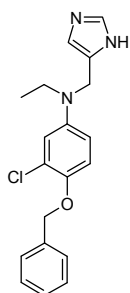


5

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 356,5 ((M+H)⁺), de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 67 empleando la 4-benciloxi-3-cloroanilina en lugar de la 4-trifluorometoxianilina en el paso a).

Ejemplo 134

(4-benciloxi-3-cloro-fenil)-etil-(1H-imidazol-4-ilmetil)-amina

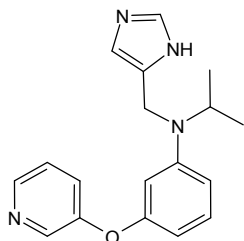


10

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 342,1 ((M+H)⁺), de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 81 empleando la 4-benciloxi-3-cloroanilina en lugar de la 3-cloro-2-fluor-anilina en el paso a).

Ejemplo 135

(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-[3-(piridin-3-iloxi)-fenil]-amina

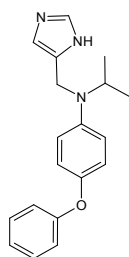


15

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 309,6 ((M+H)⁺), de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 67 empleando la 3-(piridina-3-iloxi)-fenilamina en lugar de la 4-trifluorometoxianilina en el paso a).

Ejemplo 136

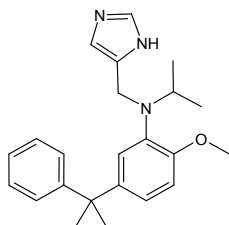
20 (3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-(4-fenoxi-fenil)-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 308,3 $((M+H)^+)$, de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 67 empleando la 4-fenoxianilina en lugar de la 4-trifluormetoxianilina en el paso a).

Ejemplo 137

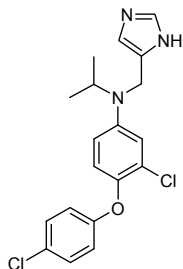
5 (3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-[2-metoxi-5-(1-metil-1-fenil-etil)-fenil]-amina



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 364,2 $((M+H)^+)$, de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 67 empleando la 2-metoxi-5-(1-metil-1-fenil-etil)-fenilamina en lugar de la 4-trifluormetoxianilina en el paso a).

Ejemplo 138

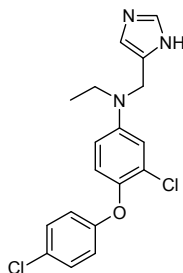
[3-cloro-4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-(1H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 376,1 $((M+H)^+)$, de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 67 empleando la 3-cloro-4-(4-cloro-fenoxi)-fenilamina en lugar de la 4-trifluormetoxianilina en el paso a).

Ejemplo 139

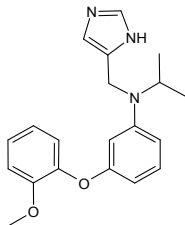
[3-cloro-4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-etil-(1H-imidazol-4-ilmetil)-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 362,3 $((M+H)^+)$, de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 81 empleando la 3-cloro-4-(4-cloro-fenoxi)-fenilamina en lugar de la 3-cloro-2-fluoranilina en el paso a).

Ejemplo 140

(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-[3-(2-metoxi-fenoxi)-fenil]-amina

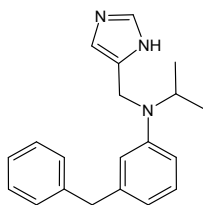


5

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 338,4 $((M+H)^+)$, de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 67 empleando la 3-(2-metoxi-fenoxi)-fenilamina en lugar de la 4-trifluorometoxianilina en el paso a).

Ejemplo 141

(3-bencil-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina

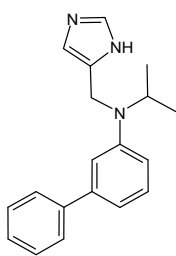


10

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 306,4 $((M+H)^+)$, de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 67 empleando la 3-bencilanilina en lugar de la 4-trifluorometoxianilina en el paso a).

Ejemplo 142

15 bifenil-3-il-(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina

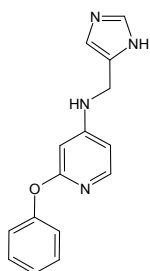


Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 292,4 $((M+H)^+)$, de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 67 empleando el 3-aminobifenilo en lugar de la 4-trifluorometoxianilina en el paso a).

Ejemplo 143

(3H-imidazol-4-ilmetil)-(2-fenoxi-piridin-4-il)-amina

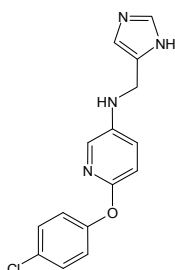
20



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 267,1 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1 empleando la 2-fenoxi-piridin-4-il-amina en lugar de la N-etilanilina.

Ejemplo 144

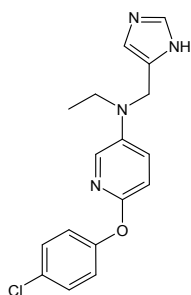
5 [6-(4-cloro-fenoxi)-piridin-3-il]-(3H-imidazol-4-ilmetil)-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 301,1; 303,0 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1 empleando la 6-(4-cloro-fenoxi-piridin-3-il-amina en lugar de la N-etilanilina.

10 Ejemplo 145

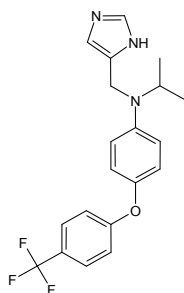
[6-(4-cloro-fenoxi)-piridin-3-il]-etil-(3H-imidazol-4-ilmetil)-amina



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 329,1; 331,1 ((M+H)⁺), de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 81 empleando la 6-(4-cloro-fenoxi-piridin-3-il-amina en lugar de la 3-cloro-2-fluoranilina en el paso a).

Ejemplo 146

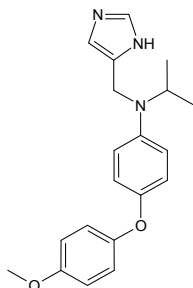
(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-[4-(4-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 376,3 $((M+H)^+)$, de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 67 empleando la 4-(4-trifluormetoxi-fenoxi)-anilina en lugar de la 4-trifluormetoxianilina en el paso a).

Ejemplo 147

(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-[4-(4-metoxi-fenoxi)-fenil]-amina

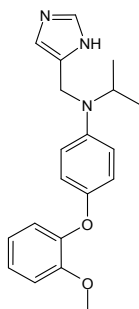


5

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 338,5 $((M+H)^+)$, de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 67 empleando la 4-(4-metoxi-fenoxi)-anilina en lugar de la 4-trifluormetoxianilina en el paso a).

Ejemplo 148

(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-[4-(2-metoxi-fenoxi)-fenil]-amina

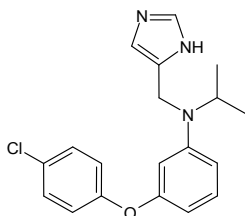


10

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 338,4 $((M+H)^+)$, de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 67 empleando la 4-(2-metoxi-fenoxi)-anilina en lugar de la 4-trifluormetoxianilina en el paso a).

Ejemplo 149

[3-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina



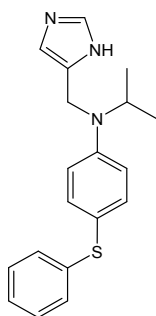
15

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 342,1 $((M+H)^+)$, de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 67 empleando la 3-(4-cloro-fenoxi)-anilina en lugar de la 4-trifluormetoxianilina en el paso a).

Ejemplo 150

(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-(4-fenilsulfanil-fenil)-amina

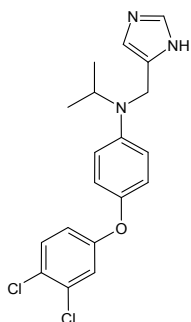
20



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 324,5 ((M+H)⁺), de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 67 empleando la 4-fenilsulfanil-fenilamina en lugar de la 4-trifluormetoxianilina en el paso a).

Ejemplo 151

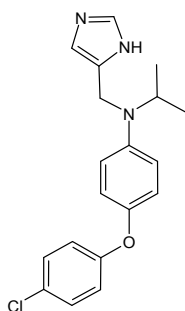
- 5 [4-(3,4-dicloro-fenoxi)-fenil]-(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 376,2; 378,1 ((M+H)⁺), de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 67 empleando la 4-(3,4-dicloro-fenoxi)-fenilamina en lugar de la 4-trifluormetoxianilina en el paso a).

- 10 Ejemplo 152

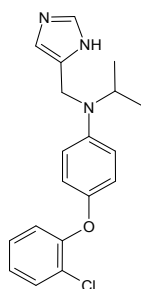
[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina



- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 342,0 ((M+H)⁺), de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 67 empleando la 4-(4-cloro-fenoxi)-fenilamina en lugar de la 4-trifluormetoxianilina en el paso a).

Ejemplo 153

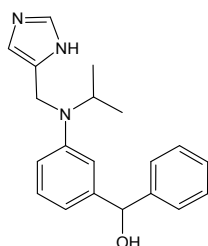
[4-(2-cloro-fenoxi)-fenil]-(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 342,1 ((M+H)⁺), de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 67 empleando la 4-(2-cloro-fenoxi)-fenilamina en lugar de la 4-trifluormetoxianilina en el paso a).

Ejemplo 154

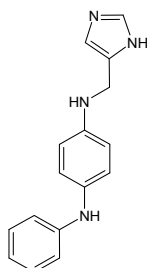
- 5 {3-[(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amino]-fenil}-fenil-metanol



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 322,4 ((M+H)⁺), de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 67 empleando la 3-amino-benzofenona en lugar de la 4-trifluormetoxianilina en el paso a).

Ejemplo 155

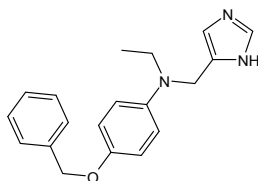
- 10 N-(1H-imidazol-4-ilmetil)-N'-fenil-benceno-1,4-diamina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 265,1 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 81.a) empleando la 4-aminodifenilamina en lugar de la 3-cloro-2-fluoranilina.

Ejemplo 156

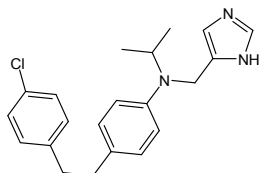
- 15 (4-benciloxi-fenil)-etil-(1H-imidazol-4-ilmetil)-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 308,4 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 81 empleando la 4-benciloxianilina en lugar de la 3-cloro-2-fluoranilina en el paso a).

Ejemplo 157

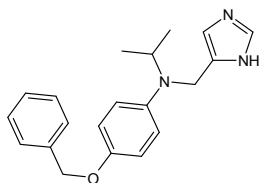
{4-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-fenil}-(1H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina



- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 354,3 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 67 empleando la 4-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-fenilamina en lugar de la 4-trifluor-metoxianilina en el paso a).

Ejemplo 158

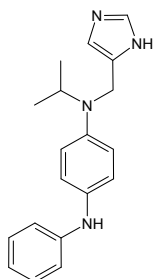
(4-benciloxi-fenil)-(1H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina



- 10 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 322,4 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 67 empleando la 4-benciloxianilina en lugar de la 4-trifluormetoxianilina en el paso a).

Ejemplo 159

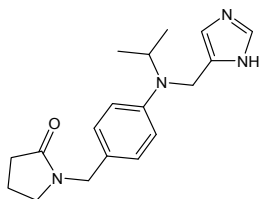
- 15 N-(1H-imidazol-4-ilmetil)-N-isopropil-N-fenil-benceno-1,4-diamina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 307,3 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 67 empleando la 4-aminodifenilamina en lugar de la 4-trifluormetoxianilina en el paso a).

Ejemplo 160

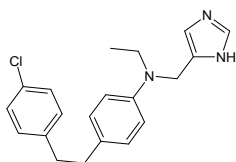
1-{4-[(1H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amino]-bencil}-pirrolidin-2-ona



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 313,4 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 67 empleando la 1-(4-amino-bencil)-pirrolidin-2-ona en lugar de la 4-trifluor-metoxianilina en el paso a).

5 Ejemplo 161

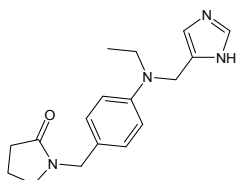
{4-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-fenil}-etil-(1H-imidazol-4-ilmetil)-amina



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 304,5 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 81 empleando la 4-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-fenilamina en lugar de la 3-cloro-2-fluoranilina en el paso a).

Ejemplo 162

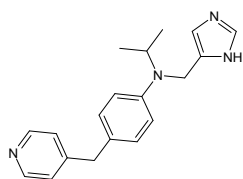
1-{4-[etil-(1H-imidazol-4-ilmetil)-amino]-bencil}-pirrolidin-2-ona



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 299,4 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 81 empleando la 1-(4-amino-bencil)-pirrolidin-2-ona en lugar de la 3-cloro-2-fluoranilina en el paso a).

Ejemplo 163

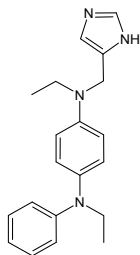
(1H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-(4-piridin-4-ilmetil-fenil)-amina



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 307,3 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 67 empleando la 4-piridin-4-ilmetil-fenilamina en lugar de la 4-trifluormetoxi-anilina en el paso a).

Ejemplo 164

N,N'-dietil-N-(1H-imidazol-4-ilmetil)-N'-fenil-benceno-1,4-diamina

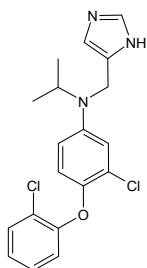


- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 321,1 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 81 empleando la 4-aminodifenilamina en lugar de la 3-cloro-2-fluoranilina en el paso a).

Ejemplo 165

[3-cloro-4-(2-cloro-fenoxi)-fenil]-(1H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina

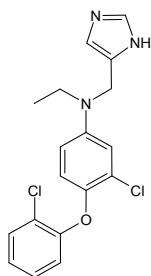
10



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 376,4 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 67 empleando la 3-cloro-4-(2-cloro-fenoxi)-fenilamina en lugar de la 4-trifluorometoxianilina en el paso a).

15 Ejemplo 166

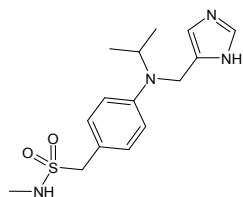
[3-cloro-4-(2-cloro-fenoxi)-fenil]-etil-(1H-imidazol-4-ilmetil)-amina



- 20 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 362,4 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 81 empleando la 3-cloro-4-(2-cloro-fenoxi)-fenilamina en lugar de la 3-cloro-2-fluoranilina en el paso a).

Ejemplo 167

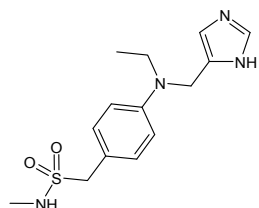
C-{4-[(1H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amino]-fenil}-N-metil-metanosulfonamida



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 323,1 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 67 empleando la C-(4-amino-fenil)-N-metil-metanosulfonamida en lugar de la 4-trifluorometoxianilina en el paso a).

Ejemplo 168

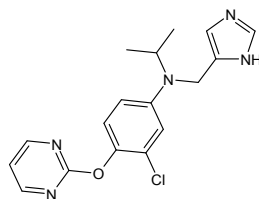
C-{4-[etil-(1H-imidazol-4-ilmetil)-amino]-fenil}-N-metil-metanosulfonamida



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 309,5 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 81 empleando la C-(4-amino-fenil)-N-metil-metanosulfonamida en lugar de la 3-cloro-2-fluoranilina en el paso a).

Ejemplo 169

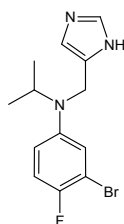
15 [3-cloro-4-(pirimidin-2-iloxi)-fenil]-(1H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 344,3 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 67 empleando la 3-cloro-4-(2-pirimidiniloxi)fenilamina en lugar de la 4-trifluorometoxianilina en el paso a).

Ejemplo 170

(3-bromo-4-fluor-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina

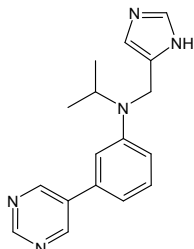


Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 311,9; 314,0 ((M+H)⁺), de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 67 empleando la 3-bromo-4-fluoranilina en lugar de la 4-trifluorometoxianilina en el paso a).

Ejemplo 171

(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-(3-pirimidin-5-il-fenil)-amina

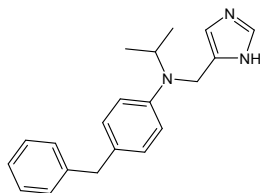
5



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 294,2 ((M+H)⁺), de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 67 empleando la 3-pirimidin-5-il-fenil-amina en lugar de la 4-trifluorometoxianilina en el paso a).

Ejemplo 172

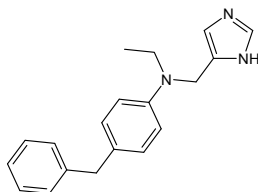
10 (4-bencil-fenil)-(1H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 306,5 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 67 empleando la 4-bencilanilina en lugar de la 4-trifluorometoxianilina en el paso a).

15 Ejemplo 173

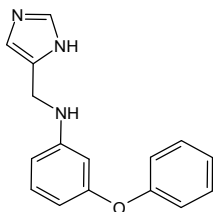
(4-bencil-fenil)-etil-(1H-imidazol-4-ilmetil)-amina



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 292,3 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 81 empleando la 4-bencilanilina en lugar de la 3-cloro-2-fluoranilina en el paso a).

Ejemplo 174

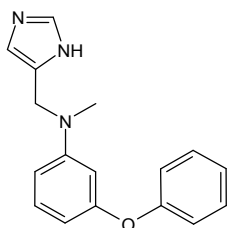
(3H-imidazol-4-ilmetil)-(3-fenoxi-fenil)-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 266,1 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 63 empleando la 3-fenoxi-anilina en lugar de la 2-metoxianilina.

Ejemplo 175

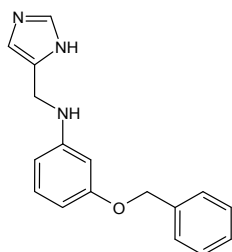
- 5 (3H-imidazol-4-ilmetil)-metil-(3-fenoxi-fenil)-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 280,5 ((M+H)⁺), de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 81 empleando la 3-fenoxianilina en lugar de la 3-cloro-2-fluoranilina en el paso a) y el formaldehído en lugar del acetaldehído en el paso b).

- 10 Ejemplo 176

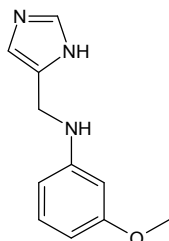
(3-benciloxi-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-amina



- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 280,3 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 63 empleando la 3-benciloxi-anilina en lugar de la 2-metoxianilina.

Ejemplo 177

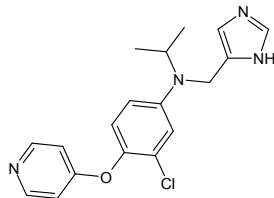
(3H-imidazol-4-ilmetil)-(3-metoxi-fenil)-amina



- 20 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 204,1 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 63 empleando la 3-metoxi-anilina en lugar de la 2-metoxianilina.

Ejemplo 178

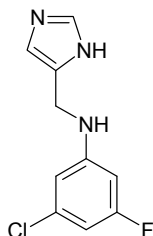
[3-cloro-4-(piridin-4-iloxi)-fenil]-(1H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina



- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 343,0 ($(M+H)^+$), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 67 empleando la 3-cloro-4-(piridin-4-iloxi)-fenilamina en lugar de la 4-trifluorometoxianilina en el paso a).

Ejemplo 179

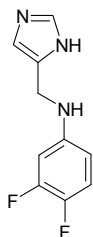
(3-cloro-5-fluor-fenil)-(1H-imidazol-4-ilmetil)-amina



- 10 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 228,1 ($[Cl^{37} M+H]^+$), 226,1 ($[Cl^{35} M+H]^+$), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 63 empleando la 3-cloro-5-fluor-anilina en lugar de la 2-metoxianilina.

Ejemplo 180

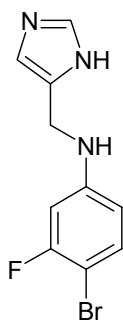
(3,4-difluor-fenil)-(1H-imidazol-4-ilmetil)-amina



- 15 A una solución de 3,4-difluoranilina (0,60 g, 4,65 mmoles) en 1,2-dicloroetano (5 ml) se le añaden el 4-formilimidazol (0,67 g, 6,97 mmoles), triacetoxiborhidruro sódico (1,97 g, 9,29 mmoles) y ácido acético (0,05 ml). Se agita la mezcla reaccionante a 50 °C durante 4 h. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío y se purifica el residuo por cromatografía flash (columna: Isolute[®] Flash-NH₂ (Separtis); eluyente: un gradiente de metanol/diclorometano),
20 obteniéndose un sólido blanco mate (284 mg, 29%); EM (ISP) = 210,1 ($(M+H)^+$).

Ejemplo 181

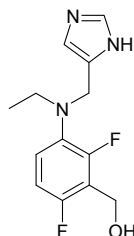
(4-bromo-3-fluor-fenil)-(1H-imidazol-4-ilmetil)-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 272,1 ($[\text{Br}^{81} \text{M}+\text{H}]^+$), 270,1 ($[\text{Br}^{79} \text{M}+\text{H}]^+$), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 180 empleando la 4-bromo-3-fluor-anilina en lugar de la 3,4-difluor-anilina.

5 Ejemplo 182

{3-[etil-(3H-imidazol-4-ilmetil)-amino]-2,6-difluor-fenil}-metanol



a) dimetilamida del ácido 5-[(3-[1,3]dioxolan-2-il-2,4-difluor-fenilamino)-metil]-imidazol-1-sulfónico

- 10 A una solución agitada de la 3-[1,3]dioxolan-2-il-2,4-difluor-fenilamina (0,41 g, 1,94 mmoles) en metanol (10 ml) se le añade la dimetilamida del ácido 4-formil-imidazol-1-sulfónico (0,46 g, 2,24 mmoles) y se calienta la mezcla a 60 °C durante 18 h. Después de enfriar a temperatura ambiente se le añade el borhidruro sódico (0,39 g, 10,3 mmoles) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. Se concentra la mezcla con vacío y se purifica el residuo por cromatografía flash (columna: Isolute® Flash-NH₂ (Separtis); eluyente: un gradiente de acetato de etilo/ciclohexano), obteniéndose una goma ligeramente marrón (604 mg, 76%); EM (ISP) = 389,1 ((M+H)⁺).

15 b) dimetilamida del ácido 5-[(3-[1,3]dioxolan-2-il-2,4-difluor-fenilamino)-metil]-imidazol-1-sulfónico

- 20 A una solución agitada de dimetilamida del ácido 5-[(3-[1,3]dioxolan-2-il-2,4-difluor-fenilamino)-metil]-imidazol-1-sulfónico (0,60 g, 1,53 mmoles) en metanol (20 ml) se le añaden el acetaldehído (0,43 ml, 7,61 mmoles), cloruro de cinc (6,13 mmoles) y cianoborhidruro sódico (0,29 g, 4,60 mmoles) y se calienta la mezcla a 40 °C durante 18 h. Se concentra la mezcla con vacío, se recoge el residuo en acetato de etilo y se lava con una solución acuosa saturada de cloruro amónico. Se separan las fases y se extrae de nuevo la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan sucesivamente con agua y con una solución saturada de salmuera, se secan con sulfato magnésico y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía flash (columna: Isolute® Flash-NH₂ (Separtis); eluyente: un gradiente de acetato de etilo/ciclohexano), obteniéndose un aceite viscoso incoloro (538 mg, 84%); EM (ISP) = 417,3 ((M+H)⁺).

25 c) (3-[1,3]dioxolan-2-il-2,4-difluor-fenil)-etil-(3H-imidazol-4-ilmetil)-amina.

- 30 A una solución agitada de la dimetilamida del ácido 5-[(3-[1,3]dioxolan-2-il-2,4-difluor-fenilamino)-metil]-imidazol-1-sulfónico (0,53 g, 1,27 mmoles) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añade una solución 4 N de cloruro de hidrógeno en dioxano (3,87 ml, 15,5 mmoles) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 24 h. Se concentra la mezcla con vacío, se recoge el residuo en diclorometano/metanol (95:5) y se lava con una solución acuosa 1N de hidróxido sódico. Se separan las fases y se extrae de nuevo la fase acuosa dos veces con diclorometano/metanol (95:5). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución saturada de salmuera, se secan con sulfato magnésico y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía flash (columna: Isolute® Flash-NH₂ (Separtis); eluyente: un gradiente de metanol/diclorometano), obteniéndose una goma incolora (225 mg, 57%); EM (ISP) = 310,3 ((M+H)⁺).

35 d) 3-[etil-(3H-imidazol-4-ilmetil)-amino]-2,6-difluor-benzaldehído.

A una solución agitada de (3-[1,3]dioxolan-2-il-2,4-difluor-fenil)-etil-(3H-imidazol-4-ilmetil)-amina (0,22 g, 0,70 mmoles) en tetrahidrofurano (5 ml) se le añade una solución acuosa 3 N de ácido clorhídrico (0,93 ml, 2,79 mmoles)

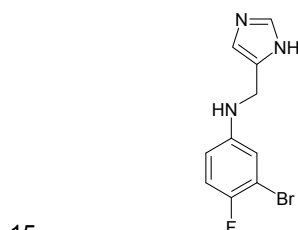
- 5 y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 48 h. Se concentra la mezcla con vacío, se recoge el residuo en acetato de etilo y se lava con una solución acuosa 1N de hidróxido sódico. Se separan las fases y se extrae de nuevo la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución saturada de salmuera, se secan con sulfato magnésico y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía flash (columna: Isolute® Flash-NH₂ (Separtis); eluyente: un gradiente de metanol/diclorometano), obteniéndose una goma amarilla (111 mg, 48%); EM (ISP) = 266,0 ((M+H)⁺).

e) {3-[etil-(3H-imidazol-4-ilmetil)-amino]-2,6-difluor-fenil}-metanol.

- 10 A una solución agitada de 3-[etil-(3H-imidazol-4-ilmetil)-amino]-2,6-difluor-benzaldehído (0,10 g, 0,39 mmoles) en metanol (3 ml) se le añade el borhidruro sódico (0,06 g, 1,56 mmoles) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 5 h. Se concentra la mezcla con vacío y se purifica el residuo por cromatografía flash (columna: Isolute® Flash-NH₂ (Separtis); eluyente: un gradiente de metanol/diclorometano), obteniéndose una goma incolora (604 mg, 76%); EM (ISP) = 268,3 ((M+H)⁺).

Ejemplo 183

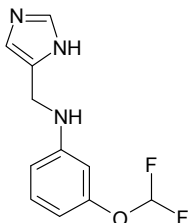
(3-bromo-4-fluor-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 272,1 ([Br⁸¹ M+H]⁺), 270,1 ([Br⁷⁹ M+H]⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 180 empleando la 3-bromo-4-fluor-anilina en lugar de la 3,4-difluor-anilina.

Ejemplo 184

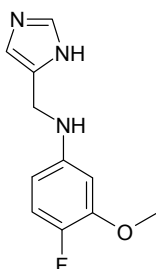
- 20 (3-difluormetoxi-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 240,1 ([M+H]⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 63 empleando la 3-(difluormetoxi)-anilina en lugar de la 2-metoxianilina.

Ejemplo 185

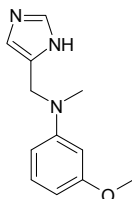
- 25 (4-fluor-3-metoxi-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 222,1 ([M+H]⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 63 empleando la 4-fluor-3-metoxi-anilina en lugar de la 2-metoxianilina.

Ejemplo 186

(3H-imidazol-4-ilmetil)-(3-metoxi-fenil)-metil-amina



a) (3H-imidazol-4-ilmetil)-(3-metoxi-fenil)-amina

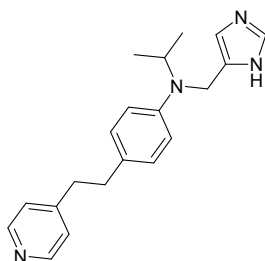
- 5 A una solución de m-anisidina (0,91 ml, 8,12 mmoles) en metanol (25 ml) se le añade el 4-formilimidazol (0,86 g, 8,93 mmoles). Después de agitar la mezcla durante una noche a temperatura ambiente se le añade el borhidruro sódico (0,46 g, 12,2 mmoles). Se concentra la mezcla reaccionante con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía flash (columna: Isolute[®] Flash-NH₂ de Separtis; eluyente: metanol/diclorometano 9:1), obteniéndose un sólido blanco (1,34 g, 18 %); EM (ISP) = 204,1 ([M+H]⁺).

b) (3H-imidazol-4-ilmetil)-(3-metoxi-fenil)-metil-amina

- 10 Se disuelve la (3H-imidazol-4-ilmetil)-(3-metoxi-fenil)-amina (0,070 g, 0,34 mmoles) en acetonitrilo (10 ml). Se le añaden el formaldehído (0,006 ml, 0,86 mmoles, solución acuosa al 37 %) y cianoborhidruro sódico (0,065 g, 1,03 mmoles) y se mantiene la mezcla reaccionante en agitación a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se acidifica la mezcla reaccionante a pH 2-3 mediante la adición por goteo de ácido clorhídrico concentrado, después de lo cual se forma un precipitado. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h más y se concentra con vacío. Se recoge el residuo en acetato de etilo, se lava con una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico, se seca la fase orgánica con sulfato magnésico y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía flash (columna: Isolute[®] Flash-NH₂ de Separtis; eluyente: un gradiente de metanol/diclorometano), obteniéndose un sólido blanco (0,056 g, 75 %); EM (ISP) = 218,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 187

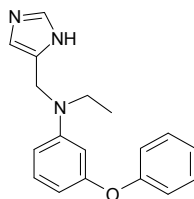
- 20 (1H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-[4-(2-piridin-4-il-etil)-fenil]-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 321,1 ([M+H]⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 67 empleando la 4-(2-piridin-4-il-etil)-fenilamina en lugar de la 4-trifluorometoxianilina en el paso a).

25 Ejemplo 188

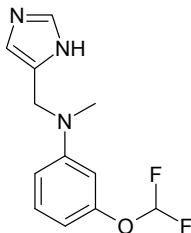
etil-(3H-imidazol-4-ilmetil)-(3-fenoxi-fenil)-amina



- 30 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 294,1 ([M+H]⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 81 empleando la 3-fenoxianilina en lugar de la 3-cloro-2-fluoranilina en el paso a).

Ejemplo 189

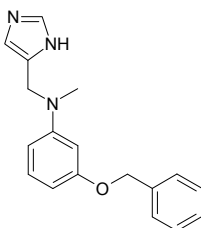
(3-difluormetoxi-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-metil-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 254,3 ((M+H)⁺), de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 186 empleando la 3-(difluormetoxi)anilina en lugar de la m-anisidina en el paso a).

5 Ejemplo 190

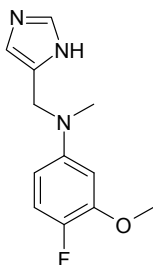
(3-benciloxi-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-metil-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 294,1 ((M+H)⁺), de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 186 empleando la 3-benciloxianilina en lugar de la m-anisidina en el paso a).

10 Ejemplo 191

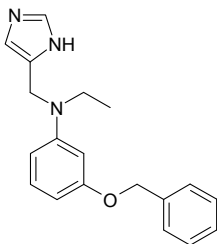
(4-fluor-3-metoxi-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-metil-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 236,1 ((M+H)⁺), de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 186 empleando la 4-fluor-3-metoxianilina en lugar de la m-anisidina en el paso a).

15 Ejemplo 192

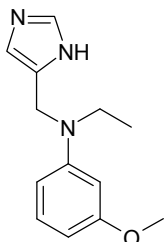
(3-benciloxi-fenil)-etil-(3H-imidazol-4-ilmetil)-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 308,4 ([M+H]⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 81 empleando la 3-benciloxianilina en lugar de la 3-cloro-2-fluoranilina en el paso a).

Ejemplo 193

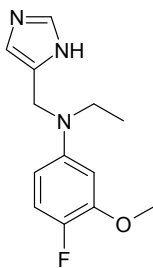
etil-(3H-imidazol-4-ilmetil)-(3-metoxi-fenil)-amina



- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 232,1 ($[M+H]^+$), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 81 empleando la 3-metoxianilina en lugar de la 3-cloro-2-fluoranilina en el paso a).

Ejemplo 194

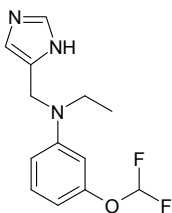
etil-(4-fluor-3-metoxi-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-amina



- 10 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 250,1 ($[M+H]^+$), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 81 empleando la 4-fluor-3-metoxianilina en lugar de la 3-cloro-2-fluoranilina en el paso a).

Ejemplo 195

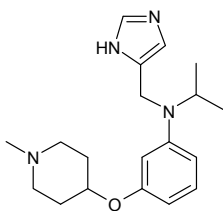
(3-difluormetoxi-fenil)-etil-(3H-imidazol-4-ilmetil)-amina



- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 268,3 ($[M+H]^+$), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 81 empleando la 3-(difluormetoxi)anilina en lugar de la 3-cloro-2-fluoranilina en el paso a).

Ejemplo 196

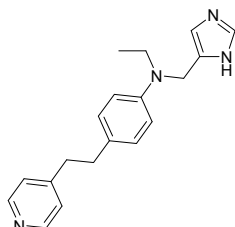
- 20 (3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-[3-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 459,4 ($(M+H)^+$), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 67 empleando la 3-[(1-metil-4-(piperidinil)oxi)]-fenilamina en lugar de la 4-tri-fluormetoxianilina en el paso a).

Ejemplo 197

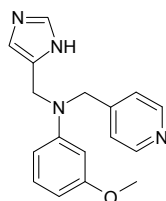
- 5 etil-(1H-imidazol-4-ilmetil)-[4-(2-piridin-4-il-etil)-fenil]-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 307,3 ($(M+H)^+$), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 81 empleando la 4-(2-piridin-4-il-etil)-fenilamina en lugar de la 3-cloro-2-fluor-anilina en el paso a).

- 10 Ejemplo 198

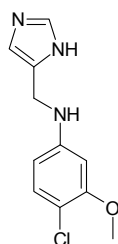
(3H-imidazol-4-ilmetil)-(3-metoxi-fenil)-piridin-4-ilmetil-amina



- 15 A una solución de (3H-imidazol-4-ilmetil)-(3-metoxi-fenil)-amina (0,05 g, 0,25 mmoles, ejemplo 186, paso a) en 1,2-dicloroetano (2 ml) se le añaden el piridina-4-carbaldehído (0,06 ml, 0,64 mmoles) y triacetoxiborhidruro sódico (0,21 g, 0,98 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 40 °C durante 72 h. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío y se purifica el residuo por cromatografía flash (columna: Isolute[®] Flash-NH₂ (Separtis); eluyente: un gradiente de metanol/diclorometano), obteniéndose un aceite amarillo (7 mg, 10%); EM (ISP) = 295,3 ($(M+H)^+$).

Ejemplo 199

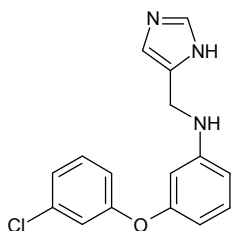
(4-cloro-3-metoxi-fenil)-(1H-imidazol-4-ilmetil)-amina



- 20 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 240,1 ($[Cl^{37} M+H]^+$), 238,1 ($[Cl^{35} M+H]^+$), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 180 empleando la 4-cloro-3-metoxi-anilina en lugar de la 3,4-difluor-anilina.

Ejemplo 200

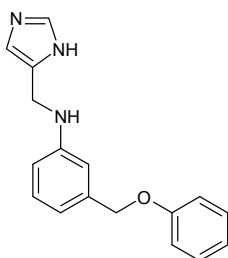
- 25 [3-(3-cloro-fenoxi)-fenil]-(3H-imidazol-4-ilmetil)-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 300,4 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 63 empleando la 3-cloro-fenoxi-anilina en lugar de la 2-metoxianilina.

Ejemplo 201

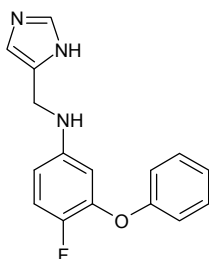
- 5 (3H-imidazol-4-ilmetil)-(3-fenoximetil-fenil)-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 280,3 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 63 empleando la 3-fenoximetil-anilina en lugar de la 2-metoxianilina.

Ejemplo 202

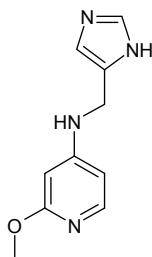
- 10 (4-fluor-3-fenoxi-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 284,1 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 63 empleando la 4-fluor-3-fenoxi-anilina en lugar de la 2-metoxianilina.

Ejemplo 203

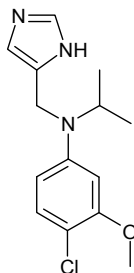
- 15 (3H-imidazol-4-ilmetil)-(2-metoxi-piridin-4-il)-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 205,0 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 63 empleando la 4-amino-2-metoxipiridina en lugar de la 2-metoxianilina.

Ejemplo 204

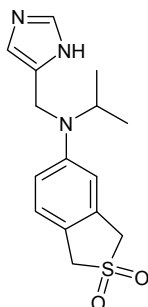
(4-cloro-3-metoxi-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 280,1 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 67 empleando la 4-cloro-3-metoxi-fenilamina en lugar de la 4-trifluorometoxianilina en el paso a).

Ejemplo 205

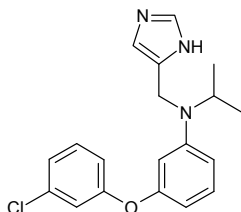
(2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-benzo[c]tiofen-5-il)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 306,1 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 67 empleando el 2,2-dióxido de 5-amino-1,3-dihidrobencotiofeno en lugar de la 4-trifluorometoxianilina en el paso a).

Ejemplo 206

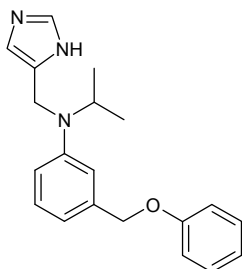
[3-(3-cloro-fenoxi)-fenil]-(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 342,1 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 67 empleando la 3-(3-cloro-fenoxi)-fenilamina en lugar de la 4-trifluorometoxianilina en el paso a).

Ejemplo 207

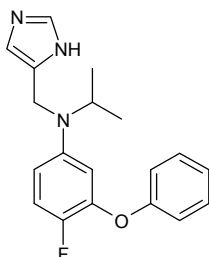
20 (3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-(3-fenoximetil-fenil)-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 322,5 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 67 empleando la 3-fenoximetil-fenilamina en lugar de la 4-trifluormetoxianilina en el paso a).

5 Ejemplo 208

(4-fluor-3-fenoxi-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina

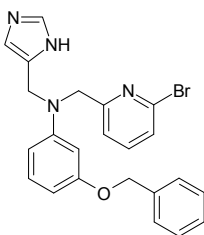


Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 326,3 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 67 empleando la 4-fluor-3-fenoxi-fenilamina en lugar de la 4-trifluormetoxianilina en el paso a).

10

Ejemplo 209

(3-benciloxi-fenil)-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-amina



a) (3-benciloxi-fenil)-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-amina

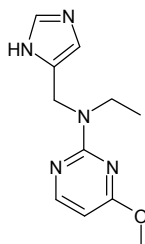
- 15 A una solución de 3-benciloxianilina (0,70 g, 3,51 mmoles) en 1,2-dicloroetano (10 ml) se le añaden el 6-bromo-piridina-2-carboxaldehído (0,65 g, 3,51 mmoles), triacetoxiborhidruro sódico (1,49 g, 7,03 mmoles) y ácido acético (0,80 ml, 14,1 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 40 °C durante una noche. Para la purificación se añaden el diclorometano (100 ml) y una solución 1M de bicarbonato sódico (40 ml) y se agita la mezcla. Se separa la fase orgánica, se seca con sulfato magnésico y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía flash (heptano/acetato de etilo = 3:1), obteniéndose un aceite anaranjado (1,03 g, 80%); EM (ISP) = 371,1 ([Br⁸¹ M+H]⁺), 369,1 ([Br⁷⁹ M+H]⁺).
- 20

b) (3-benciloxi-fenil)-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-amina

- 25 Se disuelve la (3-benciloxi-fenil)-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-amina (0,10 g, 0,27 mmoles) en metanol (2 ml). Se le añaden el 4-formilimidazol (0,13 g, 1,35 mmoles), cloruro de cinc (0,15 g, 1,08 mmoles) y cianoborhidruro sódico (0,05 g, 0,81 mmoles) y se mantiene la mezcla reaccionante en agitación a 40 °C durante una noche. Después de enfriar, se vierte la mezcla reaccionante sobre cloruro amónico/hielo y se extrae con acetato de etilo (2 veces con 50 ml). Se seca la fase orgánica con sulfato magnésico y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía flash (SiO₂; eluyente: metanol/diclorometano = 1:9), obteniéndose una goma blanca mate (0,11 g, 94 %); EM (ISP) = 451,1 ([Br⁸¹ M+H]⁺), 449,1 ([Br⁷⁹ M+H]⁺).

Ejemplo 210

etil-(3H-imidazol-4-ilmetil)-(4-metoxi-pirimidin-2-il)-amina



a) dimetilamida del ácido 5-etilaminometil-imidazol-1-sulfónico

- 5 A una solución saturada de la etilamina en metanol (40 ml) se le añade la dimetilamida del ácido 4-formil-imidazol-1-sulfónico (2,5 g, 12,3 mmoles) y se agita la mezcla durante una noche. Se añade el borhidruro sódico (0,70 g, 18,5 mmoles) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 3 h. Se añade agua y se extrae la solución tres veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato magnésico y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía flash (SiO₂: diclorometano/metanol = 9:1), obteniéndose un aceite ligeramente amarillo (0,785 g, 27%); EM (ISP) = 233,1 ((M+H)⁺).

b) dimetilamida del ácido 4-[[etil-(4-metoxi-pirimidin-2-il)-amino]-metil]-imidazol-1-sulfónico

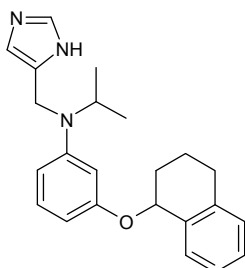
- 15 En un matraz sellado se calienta una solución de la dimetilamida del ácido 5-etilaminometil-imidazol-1-sulfónico (0,527 g, 2,25 mmoles), 2-cloro-4-metoxi-pirimidina (0,217 g; 1,5 mmoles) y N,N-diisopropil-etil-amina (0,51 ml, 3,0 mmoles) en isopropanol (2 ml) en un horno microondas a 160°C durante 20 min. Se añaden el acetato de etilo (20 ml) y gel de sílice (1 g) y se concentra la mezcla. Se purifica el residuo por cromatografía flash, columna: Isolute[®] Flash-NH₂ (Separtis); eluyente: heptano/acetato de etilo = 8:2, obteniéndose un sólido blanco, (0,265 g, 52 %); EM (ISP) = 341,0 ((M+H)⁺).

c) etil-(3H-imidazol-4-ilmetil)-(4-metoxi-pirimidin-2-il)-amina

- 20 Se disuelve la dimetilamida del ácido 4-[[etil-(4-metoxi-pirimidin-2-il)-amino]-metil]-imidazol-1-sulfónico (0,265 g, 0,78 mmoles) en ácido clorhídrico acuoso (4N, 2 ml) y se agita la mezcla a 100°C durante 2 horas. Después de enfriar se añade lentamente una solución concentrada de hidróxido sódico hasta pH básico. Se extrae la mezcla tres veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato magnésico y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía flash, columna: Isolute[®] Flash-NH₂ (Separtis); eluyente: heptano / acetato de etilo = 1:1, obteniéndose un líquido incoloro, (0,10 g, 55 %); EM (ISP) = 234,3 ((M+H)⁺).

25 Ejemplo 211

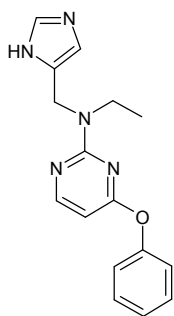
(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-[3-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-iloxi)-fenil]-amina



- 30 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 362,4 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 67 empleando la 3-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-iloxi)-fenilamina (sintetizada de modo similar a su derivado 2-cloro tal como se publica en WO 2007/046392) en lugar de la 4-trifluorometoxianilina en el paso a).

Ejemplo 212

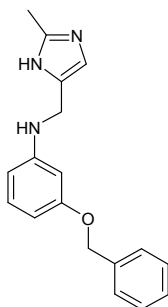
etil-(3H-imidazol-4-ilmetil)-(4-fenoxi-pirimidin-2-il)-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 296,3 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 210 empleando la 2-cloro-4-fenoxi-pirimidina en lugar de la 2-cloro-4-metoxi-pirimidina en el paso b).

5 Ejemplo 213

(3-benciloxi-fenil)-(2-metil-1H-imidazol-4-ilmetil)-amina

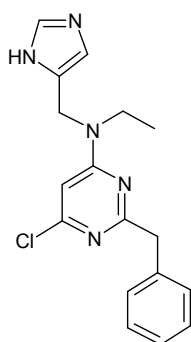


Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 294,0 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 63 empleando la 4-formil-2-metilimidazol en lugar de la 4-formil-imidazol y 3-benciloxianilina en lugar de la 2-metoxianilina.

10

Ejemplo 214

(2-bencil-6-cloro-pirimidin-4-il)-etil-(3H-imidazol-4-ilmetil)-amina

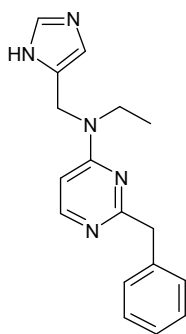


Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 328,3 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 210 empleando la 2-bencil-4,6-dicloro-pirimidina en lugar de la 2-cloro-4-metoxi-pirimidina en el paso b).

15

Ejemplo 215

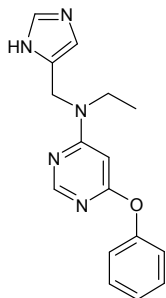
(2-bencil-pirimidin-4-il)-etil-(3H-imidazol-4-ilmetil)-amina



- 5 Se disuelve la (2-bencil-6-cloro-pirimidin-4-il)-etil-(3H-imidazol-4-ilmetil)-amina (0,164 g, 0,5 mmoles) en metanol (3 ml), se le añaden formiato amónico (0,315 g, 0,5 mmoles) y paladio sobre carbón (0,164 g, 10% de Pd) y se mantiene la mezcla en ebullición a reflujo durante una hora. Después de enfriar se filtra el catalizador y se evapora el disolvente. Se purifica el residuo por cromatografía flash (columna: Isolute[®] Flash-NH₂ de Separtis; eluyente: acetato de etilo / metanol = 95:5), obteniéndose un sólido blanco, (0,03 g, 21 %); EM (ISP) = 294,4 ((M+H)⁺).

Ejemplo 216

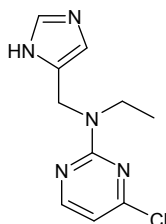
etil-(3H-imidazol-4-ilmetil)-(6-fenoxi-pirimidin-4-il)-amina



- 10 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 296,3 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 210 empleando la 2-cloro-6-fenoxi-pirimidina en lugar de la 2-cloro-4-metoxi-pirimidina en el paso b).

Ejemplo 217

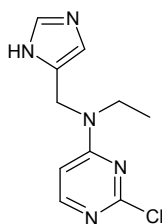
(4-cloro-pirimidin-2-il)-etil-(3H-imidazol-4-ilmetil)-amina



- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 238,0 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 210 empleando la 2,4-dicloro-pirimidina en lugar de la 2-cloro-4-metoxi-pirimidina en el paso b) y realizando una separación cromatográfica del isómero 2-cloro-pirimidin-4-ilo antes del paso c).

Ejemplo 218

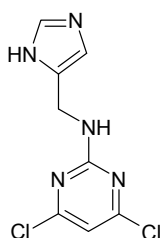
(2-cloro-pirimidin-4-il)-etil-(3H-imidazol-4-ilmetil)-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 238,1 ($(M+H)^+$), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 210 empleando la 2,4-dicloro-pirimidina en lugar de la 2-cloro-4-metoxipirimidina en el paso b) y realizando una separación cromatográfica del isómero 4-cloro-pirimidin-2-ilo antes del paso c).

Ejemplo 219

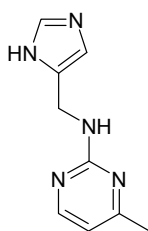
(4,6-dicloro-pirimidin-2-il)-(1H-imidazol-4-ilmetil)-amina



A una solución de 2-amino-4,6-dicloropirimidina (1,00 g, 7,72 mmoles) en diclorometano (8 ml) se le añaden el 4-formilimidazol (0,74 g, 7,72 mmoles) y ortotitanato de tetraisopropilo (2,86 ml, 9,65 mmoles). Después de agitar la mezcla a 40 °C durante una noche se le añaden etanol (8 ml) y borhidruro sódico (0,38 g, 10,0 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante 40 °C durante 7 horas. Se concentra la mezcla con vacío y se purifica el residuo por cromatografía flash (gradiente de metanol/diclorometano), obteniéndose cristales blancos (43 mg, 26%); EM (EI) = 247,1 ($Cl^{37}M^+$), 245,1 ($Cl^{37}Cl^{35}M^+$), 243,1 ($Cl^{35}M^+$).

Ejemplo 220

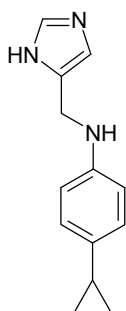
(1H-imidazol-4-ilmetil)-(4-metil-pirimidin-2-il)-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 190,4 ($[M+H]^+$), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 219 empleando la 2-amino-4-metilpirimidina en lugar de la 2-amino-4,6-dicloropirimidina.

Ejemplo 221

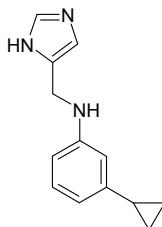
(4-ciclopropil-fenil)-(1H-imidazol-4-ilmetil)-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 214,1 ($[M+H]^+$), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 180 empleando la 4-ciclopropil-anilina en lugar de la 3,4-difluor-anilina.

Ejemplo 222

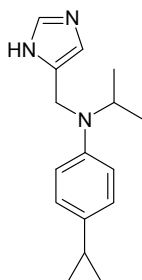
- 5 (3-ciclopropil-fenil)-(1H-imidazol-4-ilmetil)-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 214,1 ($[M+H]^+$), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 180 empleando la 3-ciclopropil-anilina en lugar de la 3,4-difluor-anilina.

Ejemplo 223

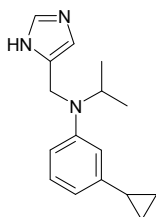
- 10 (4-ciclopropil-fenil)-(1H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 256,3 ($[M+H]^+$), de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 67 paso b) empleando la (4-ciclopropil-fenil)-(1H-imidazol-4-ilmetil)-amina (ejemplo 221) en lugar de la (3H-imidazol-4-ilmetil)-(4-trifluormetoxi-fenil)-amina.

- 15 Ejemplo 224

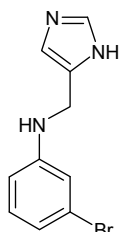
(3-ciclopropil-fenil)-(1H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 256,3 ($[M+H]^+$), de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 67 paso b) empleando la (3-ciclopropil-fenil)-(1H-imidazol-4-ilmetil)-amina (ejemplo 222) en lugar de la (3H-imidazol-4-ilmetil)-(4-trifluormetoxi-fenil)-amina.

Ejemplo 225

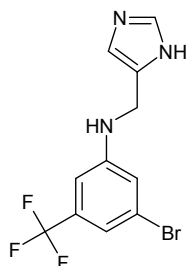
- 5 (3-bromo-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 252,2, 254,1 ($(M+H)^+$), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 63 empleando la 3-bromoanilina en lugar de la 2-metoxianilina.

Ejemplo 226

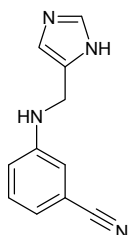
- 10 (3-bromo-5-trifluorometil-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 320,1; 322,2 ($(M+H)^+$), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 63 empleando la 3-bromo-5-trifluorometil-anilina en lugar de la 2-metoxianilina.

- 15 Ejemplo 227

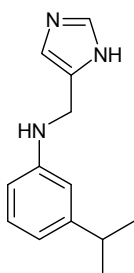
3-[(3H-imidazol-4-ilmetil)-amino]-benzonitrilo



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 199,3 ($(M+H)^+$), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 63 empleando el 3-amino-benzonitrilo en lugar de la 2-metoxianilina.

- 20 Ejemplo 228

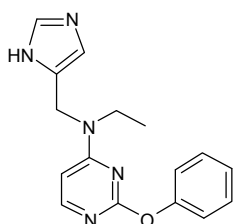
(3H-imidazol-4-ilmetil)-(3-isopropil-fenil)-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 216,3 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 63 empleando la 3-isopropilanilina en lugar de la 2-metoxianilina.

Ejemplo 229

5 etil-(1H-imidazol-4-ilmetil)-(2-fenoxi-pirimidin-4-il)-amina



a) dimetilamida del ácido 4-[[2-cloro-pirimidin-4-il)-etil-amino]-metil]-imidazol-1-sulfónico

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 345,1 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 210 empleando la 2,4-dicloro-pirimidina en lugar de la 2-cloro-4-metoxi-pirimidina en el paso b) y efectuando una separación cromatográfica del isómero 4-cloro-pirimidin-2-ilo sin realizar el paso c) al final.

b) dimetilamida del ácido 4-[[etil-(2-fenoxi-pirimidin-4-il)-amino]-metil]-imidazol-1-sulfónico

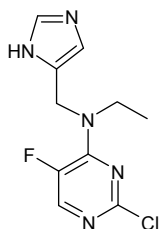
Al hidruro sódico (0,194 g, al 55% en aceite mineral, 4,4 mmoles) en dimetilformamida (1,5 ml) se le añade el fenol (0,418 g, 4,4 mmoles) y se continúa la agitación a temperatura ambiente durante 15 min. A esta mezcla reaccionante se le añade la dimetilamida del ácido 4-[[2-cloro-pirimidin-4-il)-etil-amino]-metil]-imidazol-1-sulfónico (0,153 g, 0,44 mmoles). Después de agitar y calentar a 80°C durante una noche se evapora el disolvente. Se añade agua (5 ml) y se extrae la mezcla con acetato de etilo (20 ml) dos veces. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua, se secan con sulfato magnésico y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía flash (SiO₂; eluyente: heptano/acetato de etilo = 95:5), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de goma incolora, EM (ISP) = 403,4 ((M+H)⁺).

c) etil-(1H-imidazol-4-ilmetil)-(2-fenoxi-pirimidin-4-il)-amina

Para eliminar el grupo protector dimetilaminosulfonilo se disuelve la dimetilamida del ácido 4-[[etil-(2-fenoxi-pirimidin-4-il)-amino]-metil]-imidazol-1-sulfónico (65 mg, 0,16 mmoles) en ácido clorhídrico en etanol (5N, 1 ml) y se agita la mezcla a 100°C durante 2 horas. Para la purificación se añade una solución acuosa de hidróxido sódico (0,5 ml, 1N) para lograr un pH básico y se extrae la mezcla tres veces con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato magnésico y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía flash (SiO₂; acetato de etilo/metanol = 95:5), obteniéndose un sólido blanco, (0,022 g, 46 %); EM (ISP) = 296,3 ((M+H)⁺).

Ejemplo 230

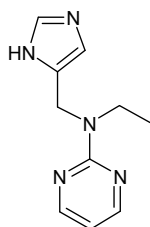
(2-cloro-5-fluor-pirimidin-4-il)-etil-(1H-imidazol-4-ilmetil)-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 256,3 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 210 empleando la 2,4-dicloro-5-fluor-pirimidina en lugar de la 2-cloro-4-metoxi-pirimidina en el paso b).

Ejemplo 231

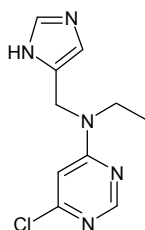
5 etil-(1H-imidazol-4-ilmetil)-pirimidin-2-il-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 204,1 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 210 empleando la 2-cloro-pirimidina en lugar de la 2-cloro-4-metoxi-pirimidina en el paso b).

10 Ejemplo 232

(6-cloro-pirimidin-4-il)-etil-(1H-imidazol-4-ilmetil)-amina

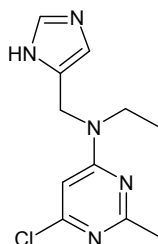


Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 238,0 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 210 empleando la 4,6-dicloro-pirimidina en lugar de la 2-cloro-4-metoxi-pirimidina en el paso b).

15

Ejemplo 233

(6-cloro-2-metil-pirimidin-4-il)-etil-(1H-imidazol-4-ilmetil)-amina

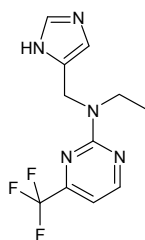


Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 252,1 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 210 empleando la 4,6-dicloro-2-metil-pirimidina en lugar de la 2-cloro-4-metoxi-pirimidina en el paso b).

20

Ejemplo 234

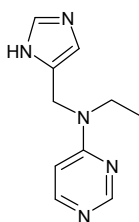
etil-(1H-imidazol-4-ilmetil)-(4-trifluormetil-pirimidin-2-il)-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 272,3 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 210 empleando la 2-cloro-4-(trifluorometil)-pirimidina en lugar de la 2-cloro-4-metoxi-pirimidina en el paso b).

5 Ejemplo 235

etil-(1H-imidazol-4-ilmetil)-pirimidin-4-il-amina

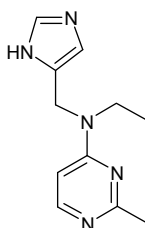


Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 204,2 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 215 empleando la (6-cloro-pirimidin-4-il)-etil-(1H-imidazol-4-ilmetil)-amina en lugar de la (2-bencil-6-cloro-pirimidin-4-il)-etil-(3H-imidazol-4-ilmetil)-amina.

10

Ejemplo 236

etil-(1H-imidazol-4-ilmetil)-(2-metil-pirimidin-4-il)-amina

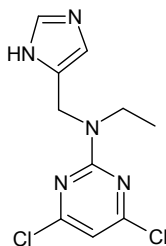


Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 218,4 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 215 empleando la (6-cloro-2-metil-pirimidin-4-il)-etil-(1H-imidazol-4-ilmetil)-amina en lugar de la (2-bencil-6-cloro-pirimidin-4-il)-etil-(3H-imidazol-4-ilmetil)-amina.

15

Ejemplo 237

(4,6-dicloro-pirimidin-2-il)-etil-(1H-imidazol-4-ilmetil)-amina

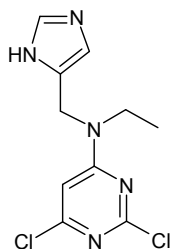


Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 272,5 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 210 empleando la 2,4,6-tricloro-pirimidina en lugar de la 2-cloro-4-metoxi-pirimidina en el paso b) y efectuando la separación cromatográfica del isómero 2,6-dicloro-pirimidin-2-ilo antes del paso c).

20

Ejemplo 238

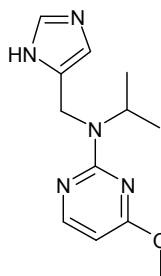
(2,6-dicloro-pirimidin-4-il)-etil-(1H-imidazol-4-ilmetil)-amina



- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 272,8 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 210 empleando la 2,4,6-tricloro-pirimidina en lugar de la 2-cloro-4-metoxi-pirimidina en el paso b) y efectuando la separación cromatográfica del isómero 4,6-dicloro-pirimidin-2-ilo antes del paso c).

Ejemplo 239

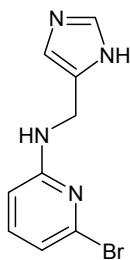
(1H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-(4-metoxi-pirimidin-2-il)-amina



- 10 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 248,1 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 210 empleando la isopropilamina en lugar de la etilamina en el paso a).

Ejemplo 240

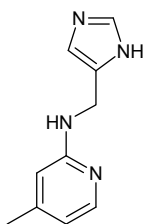
(6-bromo-piridin-2-il)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-amina



- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 253,0; 255,0 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 63 empleando la 2-amino-6-bromopiridina en lugar de la 2-metoxianilina.

Ejemplo 241

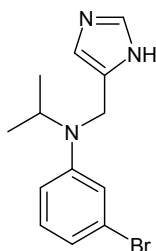
(3H-imidazol-4-ilmetil)-(4-metil-piridin-2-il)-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 189,4 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 63 empleando la 2-amino-4-metilpiridina en lugar de la 2-metoxianilina.

Ejemplo 242

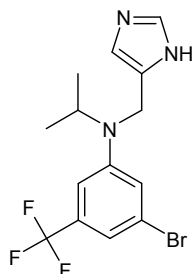
- 5 (3-bromo-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 294,1; 296,2 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 67 empleando la 3-bromoanilina en lugar de la 4-trifluormetoxianilina en el paso a).

- 10 Ejemplo 243

(3-bromo-5-trifluormetil-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina

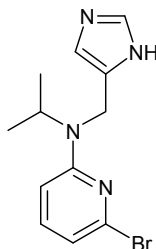


Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 362,1; 364,1 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 67 empleando la 3-bromo-5-trifluormetil-anilina en lugar de la 4-trifluormetoxianilina en el paso a).

- 15

Ejemplo 244

(6-bromo-piridin-2-il)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina

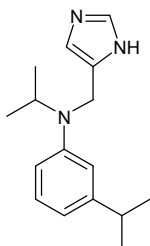


Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 295,1; 297,2 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 67 empleando la 2-amino-6-bromopiridina en lugar de la 4-trifluormetoxianilina en el paso a).

- 20

Ejemplo 245

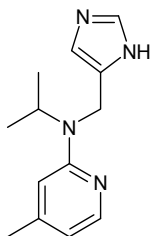
(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-(3-isopropil-fenil)-amina



- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 258,1 ($(M+H)^+$), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 67 empleando la 3-isopropilanilina en lugar de la 4-trifluorometoxianilina en el paso a).

Ejemplo 246

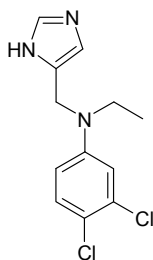
(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-(4-metil-piridin-2-il)-amina



- 10 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 231,4 ($(M+H)^+$), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 67 empleando la 2-amino-4-metilpiridina en lugar de la 4-trifluorometoxianilina en el paso a).

Ejemplo 247

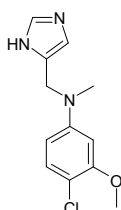
(3,4-dicloro-fenil)-etil-(1H-imidazol-4-ilmetil)-amina



- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 274,1 ($[Cl^{37} M+H]^+$), 272,1 ($[Cl^{37}Cl^{35} M+H]^+$), 270,2 ($[Cl^{35} M+H]^+$), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 81 empleando la 3,4-dicloroanilina en lugar de la 3-cloro-2-fluoranilina en el paso a).

Ejemplo 248

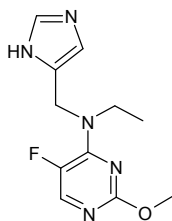
- 20 (4-cloro-3-metoxi-fenil)-(1H-imidazol-4-ilmetil)-metil-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 254,1 ($[\text{Cl}^{37} \text{M}+\text{H}]^+$), 252,1 ($[\text{Cl}^{35} \text{M}+\text{H}]^+$), de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 186 empleando la 4-cloro-3-metoxianilina en lugar de la m-anisidina en el paso a).

Ejemplo 249

etil-(5-fluor-2-metoxi-pirimidin-4-il)-(1H-imidazol-4-ilmetil)-amina

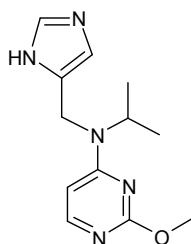


5

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 252,1 ($(\text{M}+\text{H})^+$), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 229 empleando la 2,4-dicloro-5-fluor-pirimidina en lugar de la 2,4-dicloro-pirimidina en el paso a) y metóxido sódico en 1,2-dimetoxietano en lugar de hidruro sódico/fenol en dimetilformamida en el paso b).

10 Ejemplo 250

(1H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-(2-metoxi-pirimidin-4-il)-amina

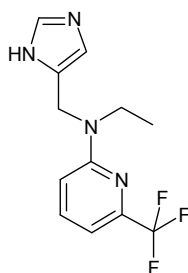


Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 247,9 ($(\text{M}+\text{H})^+$), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 229 empleando metóxido sódico en 1,2-dimetoxietano en lugar de hidruro sódico/fenol en dimetilformamida en el paso b).

15

Ejemplo 251

etil-(1H-imidazol-4-ilmetil)-(6-trifluormetil-piridin-2-il)-amina

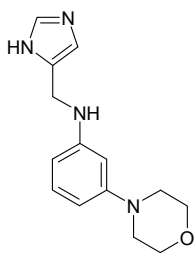


Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 271,1 ($(\text{M}+\text{H})^+$), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 210 empleando la 2-bromo-6-(trifluormetil)-piridina en lugar de la 2-cloro-4-metoxi-pirimidina en el paso b).

20

Ejemplo 252

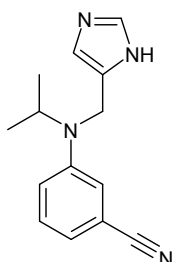
(1H-imidazol-4-ilmetil)-(3-morfolin-4-il-fenil)-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 259,3 ($[M+H]^+$), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 63 empleando la 3-morfolin-4-il-fenilamina en lugar de la 2-metoxianilina.

Ejemplo 253

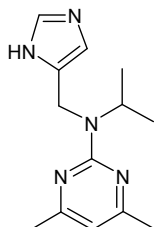
5 3-[(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amino]-benzonitrilo



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 241,2 ($[M+H]^+$), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 67 empleando la 3-aminobenzonitrilo en lugar de la 4-trifluormetoxianilina en el paso a).

10 Ejemplo 254

(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-(1H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina

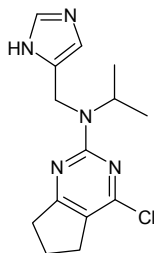


Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 246,4 ($[M+H]^+$), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 210 empleando la isopropilamina en lugar de la etilamina en el paso a) y 4,6-dimetil-2-cloro-pirimidina en lugar de la 2-cloro-4-metoxi-pirimidina en el paso b).

15

Ejemplo 255

(4-cloro-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-2-il)-(1H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina

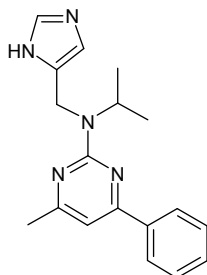


Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 292,2 ($[M+H]^+$), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 210 empleando la isopropilamina en lugar de la etilamina en el paso a) y 2,4-dicloro-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidina en lugar de la 2-cloro-4-metoxi-pirimidina en el paso b).

20

Ejemplo 256

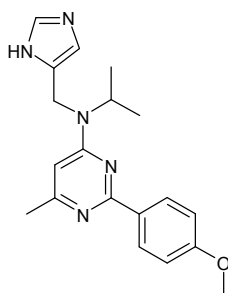
(1H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-(4-metil-6-fenil-pirimidin-2-il)-amina



- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 308,4 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 210 empleando la isopropilamina en lugar de la etilamina en el paso a) y 2-cloro-4-metil-6-fenil-pirimidina en lugar de la 2-cloro-4-metoxi-pirimidina en el paso b).

Ejemplo 257

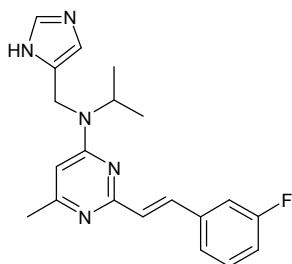
(1H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-[2-(4-metoxi-fenil)-6-metil-pirimidin-4-il]-amina



- 10 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 338,3 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 210 empleando la isopropilamina en lugar de la etilamina en el paso a) y 4-cloro-2-(4-metoxi-fenil)-6-metil-pirimidina en lugar de la 2-cloro-4-metoxi-pirimidina en el paso b).

Ejemplo 258

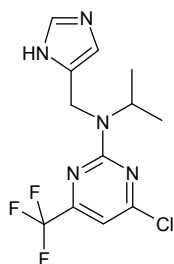
{2-[(E)-2-(3-fluor-fenil)-vinil]-6-metil-pirimidin-4-il}-(1H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina



- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 352,3 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 210 empleando la isopropilamina en lugar de la etilamina en el paso a) y 4-cloro-2-[(1E)-2-(3-fluor-fenil)-vinil]-6-metil-pirimidina en lugar de la 2-cloro-4-metoxi-pirimidina en el paso b).

Ejemplo 259

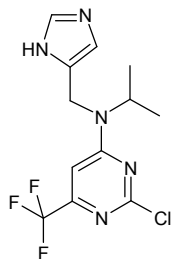
- 20 (4-cloro-6-trifluormetil-pirimidin-2-il)-(1H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina



- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 320,0 ($(M+H)^+$), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 210 empleando la isopropilamina en lugar de la etilamina en el paso a) y 2,4-dicloro-6-trifluorometil-pirimidina en lugar de la 2-cloro-4-metoxi-pirimidina en el paso b) y efectuando la separación cromatográfica del isómero 2-cloro-6-trifluorometil-pirimidin-4-ilo antes del paso c).

Ejemplo 260

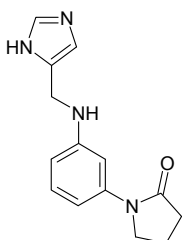
(2-cloro-6-trifluorometil-pirimidin-4-il)-(1H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina



- 10 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 320,1 ($(M+H)^+$), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 210 empleando la isopropilamina en lugar de la etilamina en el paso a) y 2,4-dicloro-6-trifluorometil-pirimidina en lugar de la 2-cloro-4-metoxi-pirimidina en el paso b) y efectuando la separación cromatográfica del isómero 4-cloro-6-trifluorometil-pirimidin-2-ilo en el paso c).

Ejemplo 261

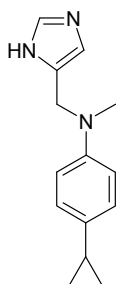
1-{3-[(1H-imidazol-4-ilmetil)-amino]-fenil}-pirrolidin-2-ona



- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 257,1 ($[M+H]^+$), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 63 empleando la 1-(3-amino-fenil)-pirrolidin-2-ona en lugar de la 2-metoxianilina.

Ejemplo 262

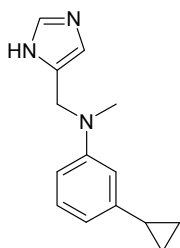
- 20 (4-ciclopropil-fenil)-(1H-imidazol-4-ilmetil)-metil-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 228,1 ($[M+H]^+$), de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 186 empleando la 4-ciclopropil-anilina en lugar de la m-anisidina en el paso a).

Ejemplo 263

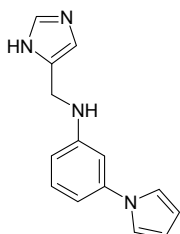
5 (3-ciclopropil-fenil)-(1H-imidazol-4-ilmetil)-metil-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 228,1 ($[M+H]^+$), de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 186 empleando la 3-ciclopropil-anilina en lugar de la m-anisidina en el paso a).

Ejemplo 264

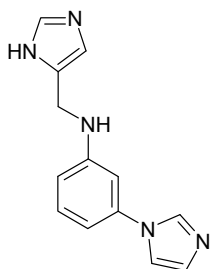
10 (1H-imidazol-4-ilmetil)-(3-pirrol-1-il-fenil)-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 239,3 ($[M+H]^+$), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 63 empleando la 3-pirrol-1-il-fenilamina en lugar de la 2-metoxianilina.

Ejemplo 265

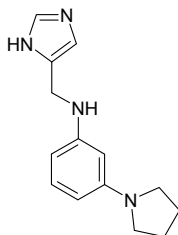
15 (1H-imidazol-4-ilmetil)-(3-imidazol-1-il-fenil)-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 240,1 ($[M+H]^+$), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 63 empleando la 3-(1H-imidazol-1-il)bencenamina en lugar de la 2-metoxianilina.

Ejemplo 266

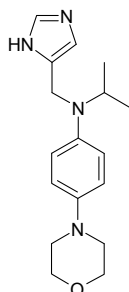
(1H-imidazol-4-ilmetil)-(3-pirrolidin-1-il-fenil)-amina



- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 243,3 ($[M+H]^+$), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 63 empleando la 3-pirrolidin-1-il-fenilamina en lugar de la 2-metoxianilina.

Ejemplo 267

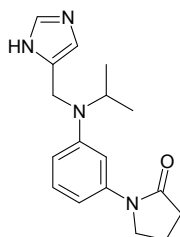
(1H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-(4-morfolin-4-il-fenil)-amina



- 10 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 301,3 ($[M+H]^+$), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 67 empleando la 4-morfolinoanilina en lugar de la 4-trifluormetoxianilina en el paso a).

Ejemplo 268

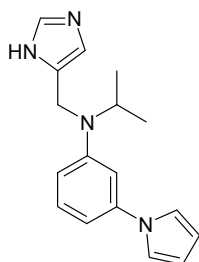
1-{3-[(1H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amino]-fenil}-pirrolidin-2-ona



- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 299,3 ($[M+H]^+$), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 67 empleando la 1-(3-amino-fenil)-pirrolidin-2-ona en lugar de la 4-trifluormetoxianilina en el paso a).

Ejemplo 269

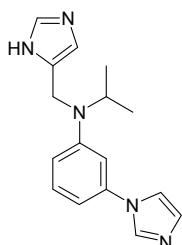
(1H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-(3-pirrol-1-il-fenil)-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 281,1 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 67 empleando la 3-pirrol-1-il-fenilamina en lugar de la 4-trifluorometoxianilina en el paso a).

5 Ejemplo 270

(1H-imidazol-4-ilmetil)-(3-imidazol-1-il-fenil)-isopropil-amina

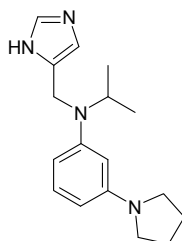


Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 282,0 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 67 empleando la 3-(1H-imidazol-1-il)benzenamina en lugar de la 4-trifluorometoxianilina en el paso a).

10

Ejemplo 271

(1H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-(3-pirrolidin-1-il-fenil)-amina

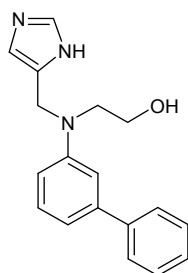


Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 285,0 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 67 empleando la 3-pirrolidin-1-il-fenilamina en lugar de la 4-trifluorometoxianilina en el paso a).

15

Ejemplo 272

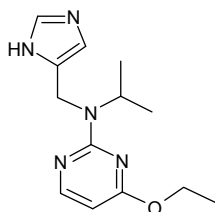
2-[bifenil-3-il-(3H-imidazol-4-ilmetil)-amino]-etanol



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 294,1 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1 empleando la 2-(bifenil-3-ilamino)-etanol en lugar de la N-etilanilina.

Ejemplo 273

(4-etoxi-pirimidin-2-il)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina

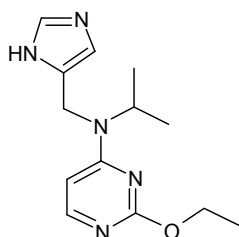


5

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 262,1 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 229 empleando la el isómero 4-cloro-pirimidin-2-ilo y etóxido sódico en 1,2-dimetoxietano en lugar del hidruro sódico/fenol en dimetilformamida en el paso b).

Ejemplo 274

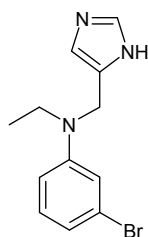
10 (2-etoxi-pirimidin-4-il)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 262,1 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 229 empleando el isómero 2-cloro-pirimidin-4-ilo y etóxido sódico en 1,2-dimetoxietano en lugar de hidruro sódico/fenol en dimetilformamida en el paso b).

15 Ejemplo 275

(3-bromo-fenil)-etil-(3H-imidazol-4-ilmetil)-amina

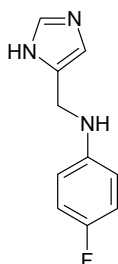


20

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 280,1; 282,2 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 81 empleando la 3-bromoanilina en lugar de la 3-cloro-2-fluoranilina en el paso a).

Ejemplo 276

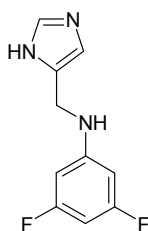
(4-fluor-fenil)-(1H-imidazol-4-ilmetil)-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 192,3 ($[M+H]^+$), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 180 empleando la 4-fluor-anilina en lugar de la 3,4-difluor-anilina.

Ejemplo 277

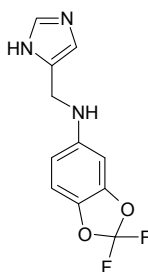
- 5 (3, 5-difluor-fenil)-(1H-imidazol-4-ilmetil)-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 210,3 ($[M+H]^+$), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 180 empleando la 3,5-difluor-anilina en lugar de la 3,4-difluor-anilina.

Ejemplo 278

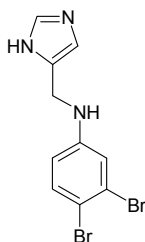
- 10 (2,2-difluor-benzo[1,3]dioxol-5-il)-(1H-imidazol-4-ilmetil)-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 254,3 ($[M+H]^+$), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 180 empleando el 2,2-difluor-5-aminobenzodioxol en lugar de la 3,4-difluor-anilina.

- 15 Ejemplo 279

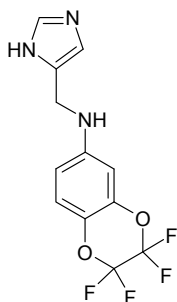
(3,4-dibromo-fenil)-(1H-imidazol-4-ilmetil)-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 334,3 ($Br^{81}Br^{81} [M+H]^+$), 332,3 ($Br^{81}Br^{79} [M+H]^+$), 330,3 ($Br^{79}Br^{79} [M+H]^+$), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 180 empleando la 3,4-dibromoanilina en lugar de la 3,4-difluor-anilina.

Ejemplo 280

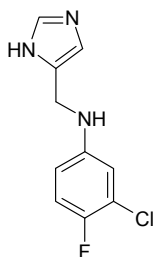
(1H-imidazol-4-ilmetil)-(2,2,3,3-tetrafluor-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-amina



- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 304,0 ($[M+H]^+$), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 180 empleando el 2,2,3,3-tetrafluor-6-aminobenzodioxeno en lugar de la 3,4-difluor-anilina.

Ejemplo 281

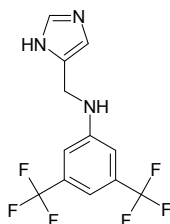
(3-cloro-4-fluor-fenil)-(1H-imidazol-4-ilmetil)-amina



- 10 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 228,1 ($Cl^{37} [M+H]^+$), 226,1 ($Cl^{35} [M+H]^+$), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 180 empleando la 3-cloro-4-fluor-anilina en lugar de la 3,4-difluor-anilina.

Ejemplo 282

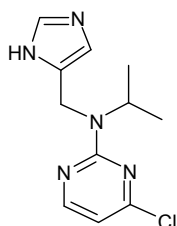
(3,5-bis-trifluormetil-fenil)-(1H-imidazol-4-ilmetil)-amina



- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 310,3 ($[M+H]^+$), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 180 empleando la 3,5-bis(trifluormetil)-anilina en lugar de la 3,4-difluor-anilina.

Ejemplo 283

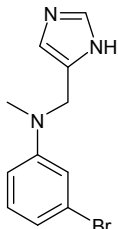
(4-cloro-pirimidin-2-il)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 252,1 ($(M+H)^+$), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 210 empleando la isopropilamina en lugar de la etilamina en el paso a) y 2,4-dicloro-pirimidina en lugar de la 2-cloro-4-metoxi-pirimidina en el paso b) y efectuando la separación cromatográfica del isómero 2-cloro-pirimidin-4-ilo antes del paso c).

5 Ejemplo 284

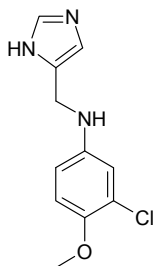
(3-bromo-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-metil-amina



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 266,0; 268,1 ($(M+H)^+$), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 81 empleando la 3-bromoanilina en lugar de la 3-cloro-2-fluoranilina en el paso a) y una solución de formaldehído (al 40% en agua) en lugar del acetaldehído en el paso b).

Ejemplo 285

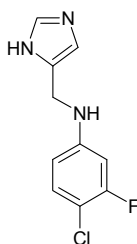
(3-cloro-4-metoxi-fenil)-(1H-imidazol-4-ilmetil)-amina



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 240,1 ($Cl^{37} [M+H]^+$), 238,0 ($Cl^{35} [M+H]^+$), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 63 empleando la 3-cloro-4-metoxi-anilina en lugar de la 2-metoxianilina.

Ejemplo 286

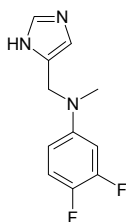
(4-cloro-3-fluor-fenil)-(1H-imidazol-4-ilmetil)-amina



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 228,1 ($Cl^{37} [M+H]^+$), 226,1 ($Cl^{35} [M+H]^+$), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 63 empleando la 3-cloro-4-fluor-anilina en lugar de la 2-metoxianilina.

Ejemplo 287

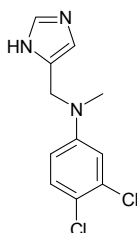
(3,4-difluor-fenil)-(1H-imidazol-4-ilmetil)-metil-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 224,4 ($[M+H]^+$), de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 186 empleando la 3,4-difluor-anilina en lugar de la m-anisidina en el paso a).

Ejemplo 288

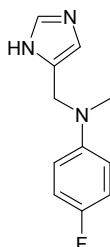
5 (3,4-dicloro-fenil)-(1H-imidazol-4-ilmetil)-metil-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 260,0 ($Cl^{37} [M+H]^+$), 257,9 ($Cl^{37}Cl^{35} [M+H]^+$), 256,1 ($Cl^{35} [M+H]^+$), de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 186 empleando la 3,4-dicloro-anilina en lugar de la m-anisidina en el paso a).

10 Ejemplo 289

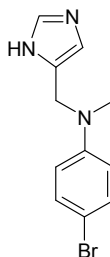
(4-fluor-fenil)-(1H-imidazol-4-ilmetil)-metil-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 206,1 ($[M+H]^+$), de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 186 empleando la 4-fluor-anilina en lugar de la m-anisidina en el paso a).

15 Ejemplo 290

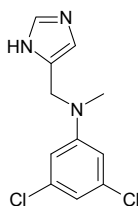
(4-bromo-fenil)-(1H-imidazol-4-ilmetil)-metil-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 268,0 ($Br^{81} [M+H]^+$), 266,1 ($Br^{79} [M+H]^+$), de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 186 empleando la 4-bromo-anilina en lugar de la m-anisidina en el paso a).

20 Ejemplo 291

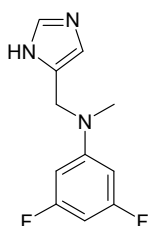
(3,5-dicloro-fenil)-(1H-imidazol-4-ilmetil)-metil-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 259,8 ($\text{Cl}^{37} [\text{M}+\text{H}]^+$), 258,0 ($\text{Cl}^{37}\text{Cl}^{35} [\text{M}+\text{H}]^+$), 256,1 ($\text{Cl}^{35} [\text{M}+\text{H}]^+$), de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 186 empleando la 3,5-dicloro-anilina en lugar de la m-anisidina en el paso a).

5 Ejemplo 292

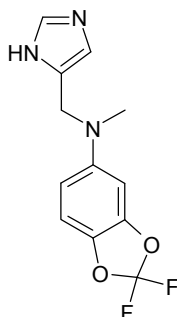
(3,5-difluor-fenil)-(1H-imidazol-4-ilmetil)-metil-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 224,4 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 186 empleando la 3,5-difluor-anilina en lugar de la m-anisidina en el paso a).

10 Ejemplo 293

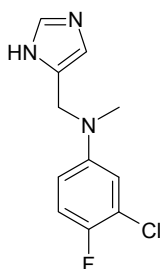
(2,2-difluor-benzo[1,3]dioxol-5-il)-(1H-imidazol-4-ilmetil)-metil-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 268,1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 186 empleando la 2,2-difluor-5-amino-benzodioxol en lugar de la m-anisidina en el paso a).

15 Ejemplo 294

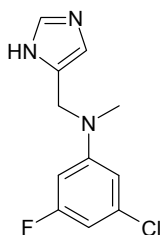
(3-cloro-4-fluor-fenil)-(1H-imidazol-4-ilmetil)-metil-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = EM (ISP) = 242,2 ($[\text{Cl}^{37} \text{M}+\text{H}]^+$), 240,1 ($[\text{Cl}^{35} \text{M}+\text{H}]^+$), de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 186 empleando la 3-cloro-4-fluor-anilina en lugar de la m-anisidina en el paso a).

Ejemplo 295

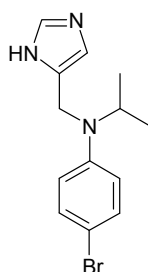
(3-cloro-5-fluor-fenil)-(1H-imidazol-4-ilmetil)-metil-amina



- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = EM (ISP) = 242,2 ($[\text{Cl}^{37} \text{M}+\text{H}]^+$), 240,1 ($[\text{Cl}^{35} \text{M}+\text{H}]^+$), de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 186 empleando la 3-cloro-5-fluor-anilina en lugar de la m-anisidina en el paso a).

Ejemplo 296

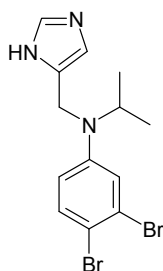
(4-bromo-fenil)-(1H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina



- 10 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 296,1 ($[\text{Br}^{81} \text{M}+\text{H}]^+$), 294,0 ($[\text{Br}^{79} \text{M}+\text{H}]^+$), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 67 empleando la 4-bromo-anilina en lugar de la 4-trifluorometoxianilina en el paso a).

Ejemplo 297

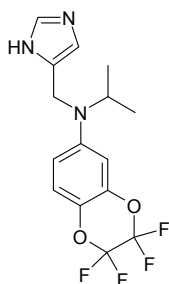
(3,4-dibromo-fenil)-(1H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina



- 15 a) (4-bromo-fenil)-(1H-imidazol-4-ilmetil)-amina
- Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 334,1 ($[\text{Br}^{81} \text{M}+\text{H}]^+$), 331,9 ($[\text{Br}^{81}\text{Br}^{79} \text{M}+\text{H}]^+$), 329,9 ($[\text{Br}^{79} \text{M}+\text{H}]^+$), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 180 empleando la 3,4-dibromoanilina en lugar de la 3,4-difluor-anilina.
- 20 b) (3,4-dibromo-fenil)-(1H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina
- Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 376,1 ($[\text{Br}^{81} \text{M}+\text{H}]^+$), 374,1 ($[\text{Br}^{81}\text{Br}^{79} \text{M}+\text{H}]^+$), 372,0 ($[\text{Br}^{79} \text{M}+\text{H}]^+$), de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 67 paso b).

Ejemplo 298

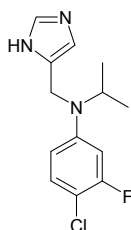
(1H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-(2,2,3,3-tetrafluor-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 346,3 ($[M+H]^+$), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 297 empleando la 2,2,3,3-tetrafluor-6-aminobenzodioxeno en lugar de la 3,4-dibromoanilina en el paso a).

5 Ejemplo 299

(4-cloro-3-fluor-fenil)-(1H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina

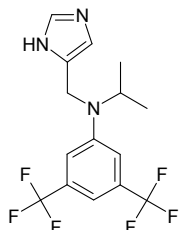


Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 270,2 ($[Cl^{37} M+H]^+$), 268,2 ($[Cl^{35} M+H]^+$), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 67 empleando la 4-cloro-3-fluor-anilina en lugar de la 4-trifluorometoxianilina en el paso a).

10

Ejemplo 300

(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-(1H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina

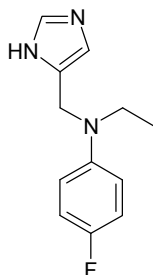


Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 352,5 ($[M+H]^+$), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 297 empleando la 3,5-bis(trifluorometil)anilina en lugar de la 3,4-dibromoanilina en el paso a).

15

Ejemplo 301

etil-(4-fluor-fenil)-(1H-imidazol-4-ilmetil)-amina



20 a) (4-fluor-fenil)-(1H-imidazol-4-ilmetil)-amina

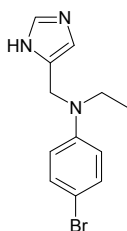
- 5 A una solución de 4-fluor-anilina (0,60 g, 5,40 mmoles) en 1,2-dicloroetano (5 ml) se le añade el 4-formilimidazol (0,78 g, 8,10 mmoles), triacetoxiborhidruro sódico (2,29 g, 10,8 mmoles) y ácido acético (0,06 ml). Se agita la mezcla reaccionante a 50 °C durante 4 h. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío y se purifica el residuo por cromatografía flash (columna: Isolute® Flash-NH₂ (Separtis); eluyente: un gradiente metanol/diclorometano), obteniéndose un sólido blanco (160 mg, 16%); EM (ISP) = 192,2 ((M+H)⁺).

b) etil-(4-fluor-fenil)-(1H-imidazol-4-ilmetil)-amina

- 10 A una solución de (4-fluor-fenil)-(1H-imidazol-4-ilmetil)-amina (0,20 g, 1,05 mmoles) en 1,2-dicloroetano (6 ml) se le añaden el acetaldehído (0,30 ml, 5,23 mmoles), triacetoxiborhidruro sódico (0,67 g, 3,14 mmoles) y ácido acético (0,06 ml). Se agita la mezcla reaccionante a 40 °C durante 16 h. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío y se purifica el residuo por cromatografía flash (columna: Isolute® Flash-NH₂ (Separtis); eluyente: un gradiente de metanol/acetato de etilo/heptano), obteniéndose un sólido blanco (131 mg, 57%); EM (ISP) = 220,4 ((M+H)⁺).

Ejemplo 302

(4-bromo-fenil)-etil-(1H-imidazol-4-ilmetil)-amina



- 15 a) (4-bromo-fenil)-(1H-imidazol-4-ilmetil)-amina

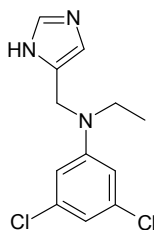
Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 254,0 ([Br⁸¹ M+H]⁺), 252,1 ([Br⁷⁹ M+H]⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 63 empleando la 4-bromoanilina en lugar de la 2-metoxianilina.

b) (4-bromo-fenil)-etil-(1H-imidazol-4-ilmetil)-amina

- 20 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 282,1 ([Br⁸¹ M+H]⁺), 280,0 ([Br⁷⁹ M+H]⁺), de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 301 paso b).

Ejemplo 303

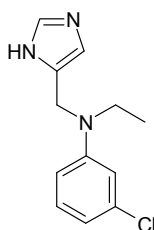
(3,5-dicloro-fenil)-etil-(1H-imidazol-4-ilmetil)-amina



- 25 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 274,0 ([Cl³⁷ M+H]⁺), 272,1 ([Cl³⁷Cl³⁵ M+H]⁺), 270,2 ([Cl³⁵ M+H]⁺), de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 301 empleando la 3,5-dicloro-anilina en lugar de la 4-fluor-anilina en el paso a).

Ejemplo 304

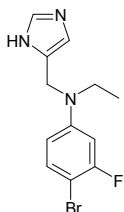
(3-cloro-fenil)-etil-(1H-imidazol-4-ilmetil)-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 238,0 ($[\text{Cl}^{37} \text{M}+\text{H}]^+$), 236,1 ($[\text{Cl}^{35} \text{M}+\text{H}]^+$), de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 301 empleando la 3,5-dicloro-anilina en lugar de la 4-fluor-anilina en el paso a).

Ejemplo 305

(4-bromo-3-fluor-fenil)-etil-(1H-imidazol-4-ilmetil)-amina

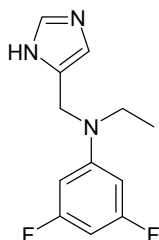


5

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 300,0 ($[\text{Br}^{81} \text{M}+\text{H}]^+$), 298,1 ($[\text{Br}^{79} \text{M}+\text{H}]^+$), de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 301 empleando la 4-bromo-3-fluor-anilina en lugar de la 4-fluor-anilina en el paso a).

Ejemplo 306

(3,5-difluor-fenil)-etil-(1H-imidazol-4-ilmetil)-amina

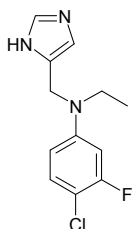


10

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 238,1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 301 empleando la 3,5-difluor-anilina en lugar de la 4-fluor-anilina en el paso a).

Ejemplo 307

(4-cloro-3-fluor-fenil)-etil-(1H-imidazol-4-ilmetil)-amina

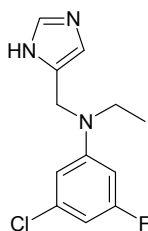


15

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 256,0 ($[\text{Cl}^{37} \text{M}+\text{H}]^+$), 254,1 ($[\text{Cl}^{35} \text{M}+\text{H}]^+$), de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 302 empleando la 4-cloro-3-fluor-anilina en lugar de la 4-bromoanilina en el paso a).

Ejemplo 308

(3-cloro-5-fluor-fenil)-etil-(1H-imidazol-4-ilmetil)-amina

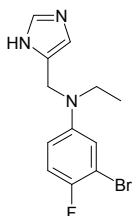


20

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 256,0 ($[\text{Cl}^{37} \text{M} + \text{H}]^+$), 253,9 ($[\text{Cl}^{35} \text{M} + \text{H}]^+$), de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 302 empleando la 3-cloro-5-fluor-anilina en lugar de la 4-bromoanilina en el paso a).

Ejemplo 309

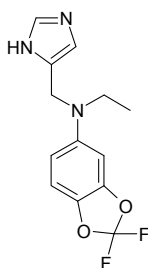
- 5 (3-bromo-4-fluor-fenil)-etil-(1H-imidazol-4-ilmetil)-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 300,0 ($[\text{Br}^{81} \text{M} + \text{H}]^+$), 298,1 ($[\text{Br}^{79} \text{M} + \text{H}]^+$), de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 301 empleando la 3-bromo-4-fluor-anilina en lugar de la 4-fluor-anilina en el paso a).

Ejemplo 310

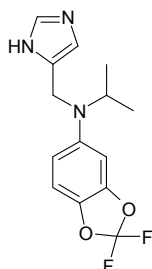
- 10 (2,2-difluor-benzo[1,3]dioxol-5-il)-etil-(1H-imidazol-4-ilmetil)-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 282,0 ($[\text{M} + \text{H}]^+$), de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 302 empleando el 2,2-difluor-5-amino-benzodioxol en lugar de la 4-bromoanilina en el paso a).

Ejemplo 311

- 15 (2,2-difluor-benzo[1,3]dioxol-5-il)-(1H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina

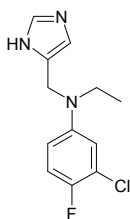


Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 296,4 ($[\text{M} + \text{H}]^+$), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 67 empleando el 2,2-difluor-5-aminobenzodioxol en lugar de la 4-trifluorometoxi-anilina en el paso a).

20

Ejemplo 312

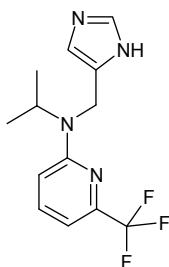
- (3-cloro-4-fluor-fenil)-etil-(1H-imidazol-4-ilmetil)-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 256,1 ($[\text{Cl}^{37} \text{M} + \text{H}]^+$), 253,9 ($[\text{Cl}^{35} \text{M} + \text{H}]^+$), de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 302 empleando la 3-cloro-4-fluor-anilina en lugar de la 4-bromoanilina en el paso a).

Ejemplo 313

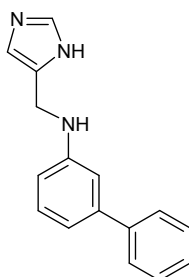
5 (3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-(6-trifluormetil-piridin-2-il)-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 285,0 ($(\text{M} + \text{H})^+$), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 67 empleando la 2-amino-6-trifluormetil-piridina en lugar de la 4-trifluorometoxianilina en el paso a).

10 Ejemplo 314

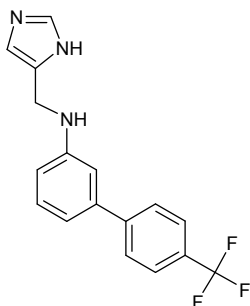
bifenil-3-il-(3H-imidazol-4-ilmetil)-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 250,1 ($(\text{M} + \text{H})^+$), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 63 empleando el 3-aminobifenilo en lugar de la 2-metoxianilina.

15 Ejemplo 315

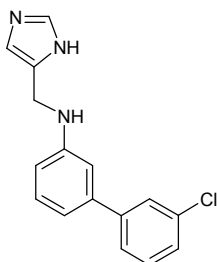
(3H-imidazol-4-ilmetil)-(4'-trifluormetil-bifenil-3-il)-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 318,0 ($(\text{M} + \text{H})^+$), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 63 empleando la 4'-trifluormetil-bifenil-3-ilamina en lugar de la 2-metoxianilina.

Ejemplo 316

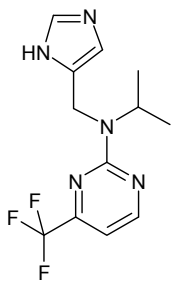
(3'-cloro-bifenil-3-il)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-amina



- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 284,0 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 63 empleando la 3'-cloro-bifenil-3-ilamina en lugar de la 2-metoxianilina.

Ejemplo 317

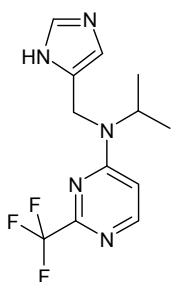
(1H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-amina



- 10 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 286,3 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 210 empleando la isopropilamina en lugar de la etilamina en el paso a) y 2-cloro-4-(trifluorometil)-pirimidina en lugar de la 2-cloro-4-metoxi-pirimidina en el paso b).

Ejemplo 318

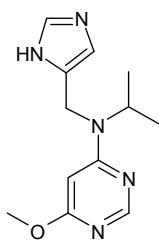
(1H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-(2-trifluorometil-pirimidin-4-il)-amina



- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 286,0 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 210 empleando la isopropilamina en lugar de la etilamina en el paso a) y 4-cloro-2-(trifluorometil)-pirimidina en lugar de la 2-cloro-4-metoxi-pirimidina en el paso b).

Ejemplo 319

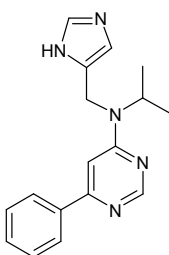
(1H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-(6-metoxi-pirimidin-4-il)-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 248,1 ($(M+H)^+$), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 210 empleando la isopropilamina en lugar de la etilamina en el paso a) y 4-cloro-6-metoxi-pirimidina en lugar de la 2-cloro-4-metoxi-pirimidina en el paso b).

5 Ejemplo 320

(1H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-(6-fenil-pirimidin-4-il)-amina

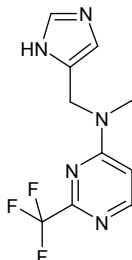


Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 294,2 ($(M+H)^+$), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 210 empleando la isopropilamina en lugar de la etilamina en el paso a) y 4-cloro-6-fenil-pirimidina en lugar de la 2-cloro-4-metoxi-pirimidina en el paso b).

10

Ejemplo 321

(1H-imidazol-4-ilmetil)-metil-(2-trifluorometil-pirimidin-4-il)-amina

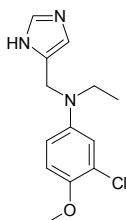


Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 258,0 ($(M+H)^+$), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 210 empleando la metilamina en lugar de la etilamina en el paso a) y 4-cloro-2-(trifluorometil)-pirimidina en lugar de la 2-cloro-4-metoxi-pirimidina en el paso b).

15

Ejemplo 322

(3-cloro-4-metoxi-fenil)-etil-(1H-imidazol-4-ilmetil)-amina

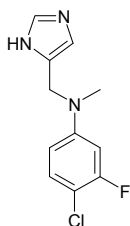


Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 268,2 ($[Cl^{37} M+H]^+$), 266,1 ($[Cl^{35} M+H]^+$), de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 302 empleando la 3-cloro-4-metoxi-anilina en lugar de la 4-bromoanilina en el paso a).

20

Ejemplo 323

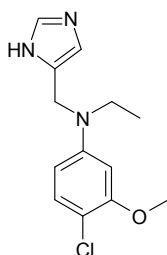
(4-cloro-3-fluor-fenil)-(1H-imidazol-4-ilmetil)-metil-amina



- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 242,1 ($[\text{Cl}^{37} \text{M}+\text{H}]^+$), 240,1 ($[\text{Cl}^{35} \text{M}+\text{H}]^+$), de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 186 empleando la 4-cloro-3-fluor-anilina en lugar de la m-anisidina en el paso a).

Ejemplo 324

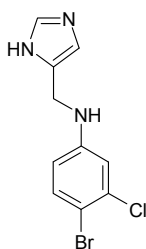
(4-cloro-3-metoxi-fenil)-etil-(1H-imidazol-4-ilmetil)-amina



- 10 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 268,2 ($[\text{Cl}^{37} \text{M}+\text{H}]^+$), 266,2 ($[\text{Cl}^{35} \text{M}+\text{H}]^+$), de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 302 empleando la 4-cloro-3-metoxi-anilina en lugar de la 4-bromoanilina en el paso a).

Ejemplo 325

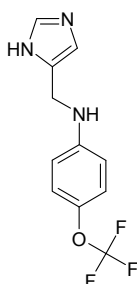
(4-bromo-3-cloro-fenil)-(1H-imidazol-4-ilmetil)-amina



- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 290,1 ($\text{Br}^{81}\text{Cl}^{37} [\text{M}+\text{H}]^+$), 288,1 ($\text{Br}^{81}\text{Cl}^{35}/\text{Br}^{79}\text{Cl}^{37} [\text{M}+\text{H}]^+$), 286,1 ($\text{Br}^{79}\text{Cl}^{35} [\text{M}+\text{H}]^+$), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 63 empleando la 4-bromo-3-cloro-anilina en lugar de la 2-metoxianilina.

Ejemplo 326

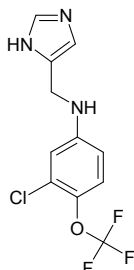
(1H-imidazol-4-ilmetil)-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 258,3 ($[M+H]^+$), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 63 empleando la 4-(trifluormetoxi)-anilina en lugar de la 2-metoxianilina.

Ejemplo 327

(3-cloro-4-trifluormetoxi-fenil)-(1H-imidazol-4-ilmetil)-amina

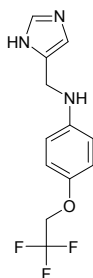


5

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 294,0 ($Cl^{37} [M+H]^+$), 292,1 ($Cl^{35} [M+H]^+$), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 63 empleando la 3-cloro-4-(trifluormetoxi)anilina en lugar de la 2-metoxianilina.

Ejemplo 328

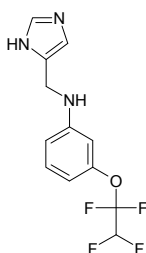
10 (1H-imidazol-4-ilmetil)-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-fenil]-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 272,1 ($[M+H]^+$), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 63 empleando la 4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-fenilamina en lugar de la 2-metoxianilina.

15 Ejemplo 329

(1H-imidazol-4-ilmetil)-[3-(1,1,2,2-tetrafluor-etoxi)-fenil]-amina

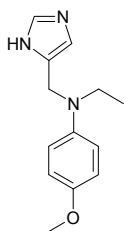


Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 290,0 ($[M+H]^+$), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 63 empleando la 3-(1,1,2,2-tetrafluoretoxi)anilina en lugar de la 2-metoxianilina.

20

Ejemplo 330

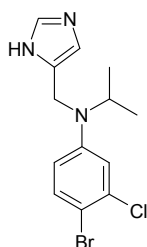
etil-(1H-imidazol-4-ilmetil)-(4-metoxi-fenil)-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 232,1 ($[M+H]^+$), de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 302 empleando la 4-metoxi-anilina en lugar de la 4-bromoanilina en el paso a).

Ejemplo 331

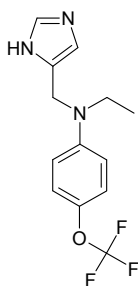
- 5 (4-bromo-3-cloro-fenil)-(1H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 332,1 ($Br^{81}Cl^{37} [M+H]^+$), 330,0 ($Br^{81}Cl^{35}/Br^{79}Cl^{37} [M+H]^+$), 328,1 ($Br^{79}Cl^{35} [M+H]^+$), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 67 empleando la 4-bromo-3-cloro-anilina en lugar de la 4-trifluorometoxianilina en el paso a).

- 10 Ejemplo 332

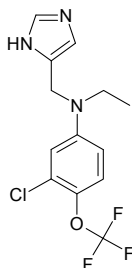
etil-(1H-imidazol-4-ilmetil)-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 286,1 ($[M+H]^+$), de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 302 empleando la 4-trifluorometoxi-anilina en lugar de la 4-bromoanilina en el paso a).

- 15 Ejemplo 333

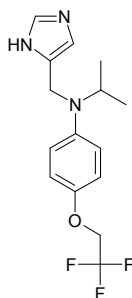
(3-cloro-4-trifluorometoxi-fenil)-etil-(1H-imidazol-4-ilmetil)-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 322,2 ($[Cl^{37} M+H]^+$), 320,1 ($[Cl^{35} M+H]^+$), de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 302 empleando la 3-cloro-4-trifluorometoxi-anilina en lugar de la 4-bromoanilina en el paso a).

Ejemplo 334

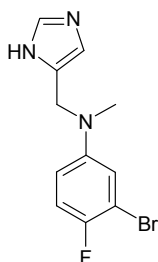
(1H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-fenil]-amina



- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 314,0 ($[M+H]^+$), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 67 empleando la 4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-fenilamina en lugar de la 4-trifluor-metoxianilina en el paso a).

Ejemplo 335

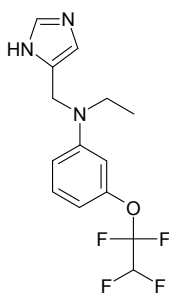
(3-bromo-4-fluor-fenil)-(1H-imidazol-4-ilmetil)-metil-amina



- 10 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = EM (ISP) = 285,9 ($[Br^{81} M+H]^+$), 283,9 ($[Br^{79} M+H]^+$), de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 186 empleando la 3-bromo-4-fluor-anilina en lugar de la m-anisidina en el paso a).

Ejemplo 336

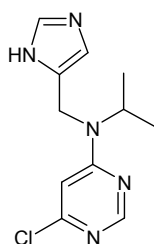
etil-(1H-imidazol-4-ilmetil)-[3-(1,1,2,2-tetrafluor-etoxi)-fenil]-amina



- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 318,0 ($[M+H]^+$), de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 302 empleando la 3-(1,1,2,2-tetrafluoretoxi)anilina en lugar de la 4-bromoanilina en el paso a).

Ejemplo 337

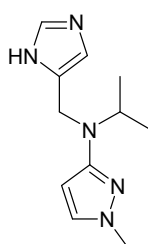
(6-cloro-pirimidin-4-il)-(1H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 252,1 ($[M+H]^+$), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 210 empleando la isopropilamina en lugar de la etilamina en el paso a) y 4,6-dicloropirimidina en lugar de la 2-cloro-4-metoxi-pirimidina en el paso b).

5 Ejemplo 338

(1H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-amina

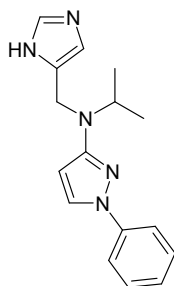


Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 220,4 ($[M+H]^+$), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 67 empleando la 3-amino-1-metilpirazol en lugar de la 4-trifluormetoxianilina en el paso a).

10

Ejemplo 339

(1H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-(1-fenil-1H-pirazol-3-il)-amina

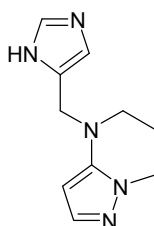


Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 282,1 ($[M+H]^+$), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 67 empleando la 1-fenil-1H-pirazol-3-ilamina en lugar de la 4-trifluormetoxianilina en el paso a).

15

Ejemplo 340

etil-(1H-imidazol-4-ilmetil)-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-amina

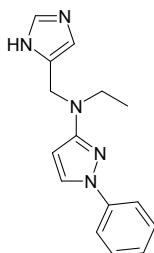


Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 206,1 ($[M+H]^+$), de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 302 empleando la 5-amino-1-metilpirazol en lugar de la 4-bromoanilina en el paso a).

20

Ejemplo 341

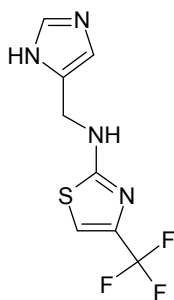
etil-(1H-imidazol-4-ilmetil)-(1-fenil-1H-pirazol-3-il)-amina



- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 268,3 ($[M+H]^+$), de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 302 empleando la 1-fenil-1H-pirazol-3-ilamina en lugar de la 4-bromoanilina en el paso a).

Ejemplo 342

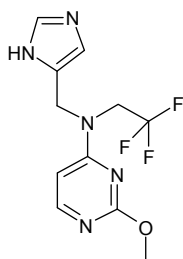
(1H-imidazol-4-ilmetil)-(4-trifluorometil-tiazol-2-il)-amina



- 10 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 249,1 ($[M+H]^+$), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 63 empleando la 4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-amina en lugar de la 2-metoxianilina.

Ejemplo 343

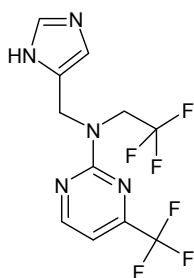
(1H-imidazol-4-ilmetil)-(2-metoxi-pirimidin-4-il)-(2,2,2-trifluor-etil)-amina



- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 288,1 ($[M+H]^+$), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 229 empleando la 2,2,2-trifluoretilamina en lugar de la etilamina en el paso a) y metóxido sódico en 1,2-dimetoxietano en lugar de hidruro sódico/fenol en dimetilformamida en el paso b).

Ejemplo 344

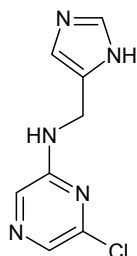
(1H-imidazol-4-ilmetil)-(2,2,2-trifluor-etil)-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 326,3 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 210 empleando la 2,2,2-trifluoretilamina en lugar de la etilamina en el paso a) y la 2-cloro-4-(trifluormetil)-pirimidina en lugar de la 2-cloro-4-metoxi-pirimidina en el paso b).

5 Ejemplo 345

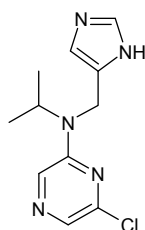
(6-cloro-pirazin-2-il)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 209,8; 211,8 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 63 empleando la 2-amino-6-cloropirazina en lugar de la 2-metoxianilina.

10 Ejemplo 346

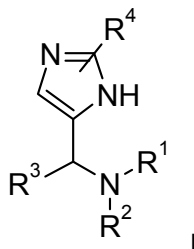
(6-cloro-pirazin-2-il)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 252,3; 254,3 ((M+H)⁺), en un rendimiento comparable de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 67 empleando la 2-amino-6-cloropirazina en lugar de la 4-trifluormetoxianilina en el paso a).

REIVINDICACIONES

1. El uso de un compuesto de la fórmula



5 en la que

R^1 es hidrógeno, alquilo C_{1-7} , $-(CR_2)_n-OH$,

$-(CH_2)_n$ -arilo o $-(CH_2)_n$ -heteroarilo, que están opcionalmente sustituidos por halógeno, alcoxi C_{1-7} o alquilo C_{1-7} sustituido por halógeno, o es

$-(CR_2)_n$ -cicloalquilo C_{3-7} , opcionalmente sustituido por hidroxilo,

10 $-(CH_2)_n$ -heterociclilo,
 $-(CH_2)_n-NH-S(O)_2CH_3$ o es

$-(CR_2)_nO$ -alquilo C_{1-7} o alquilo C_{1-7} sustituido por halógeno;

R es hidrógeno o alquilo C_{1-7} , y cuando están presentes dos grupos R, pueden ser iguales o no;

R^2 es 2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-benzo[c]tiofenilo,

15 6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-2-ilo,
 2,2-difluor-benzo[1,3]dioxol-5-ilo,
 2,2,3,3-tetrafluor-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo, o es arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, elegidos entre el grupo formado por halógeno, alquilo C_{1-7} , cicloalquilo C_{3-7} , $-(CH_2)_n$ -hidroxilo, alquilo C_{1-7} sustituido por halógeno, alcoxi C_{1-7} sustituido por halógeno, $-S(O)_2$ -alquilo C_{1-7} ,

20 $-(CH_2)_n-S(O)_2-NH$ -alquilo C_{1-7} , $-(CH_2)_n-O$ -alquilo C_{1-7} , nitro, amino, ciano, $-NHC(O)$ -alquilo C_{1-7} , $-C(O)NH$ -alquilo C_{1-7} u O-tetrahidro-naftalenilo, o están sustituidos por

$-(CH_2)_n$ -arilo opcionalmente sustituido por halógeno, o por

$-CH=CH$ -arilo opcionalmente sustituido por halógeno, o por

25 $-(CH_2)_nO$ -arilo opcionalmente sustituido por halógeno, alcoxi C_{1-7} o alquilo C_{1-7} sustituido por halógeno, o por
 $-O-(CH_2)_n$ -arilo opcionalmente sustituido por halógeno, o por

$-(CH_2)_n$ -heteroarilo, o por

$-(CH_2)_nO$ -heteroarilo, o por

$-(CH_2)_n$ -heterociclilo opcionalmente sustituido por $=O$, o por

$-(CH_2)_nO$ -heterociclilo opcionalmente sustituido por alquilo C_{1-7} , o por

30 $-S$ -arilo,
 $-CH(OH)$ -arilo,
 $-C(CH_3)_2$ -arilo,
 $-NR$ -arilo, o por

2-oxo-2H-piridin-1-ilo;

35 R^3 es hidrógeno o alquilo C_{1-7} ;

R^4 es hidrógeno o alquilo C_{1-7} ;

n es 0, 1, 2, 3 ó 4;

y sus sales farmacéuticamente activas, mezclas racémicas, enantiómeros, isómeros ópticos y formas tautómeras de los mismos,

y de

5 diclorhidrato de 4-fenilaminometil-imidazol
bencil-(3H-imidazol-4-ilmetil)-fenil-amina

(1H-imidazol-4-ilmetil)-(4-metoxi-fenil)-amina

(3,4-dicloro-fenil)-(1H-imidazol-4-ilmetil)-amina

(4-cloro-fenil)-(1H-imidazol-4-ilmetil)-amina

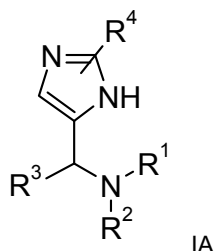
(4-bromo-fenil)-(1H-imidazol-4-ilmetil)-amina

10 (3,5-dicloro-fenil)-(1H-imidazol-4-ilmetil)-amina y

(3-cloro-fenil)-(1H-imidazol-4-ilmetil)-amina

15 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de depresión, trastornos de ansiedad, trastorno bipolar, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, trastornos relacionados con el estrés, trastornos psicóticos, esquizofrenia, enfermedades neurológicas, enfermedad de Parkinson, trastornos neurodegenerativos, enfermedad de Alzheimer, epilepsia, migraña, hipertensión, abuso de sustancias y trastornos metabólicos, trastornos de ingestión de comida, diabetes, complicaciones diabéticas, obesidad, dislipidemia, trastornos de consumo y asimilación de energía, trastornos y malfunción de la temperatura corporal la homeostasis, trastornos del sueño y del ritmo circadiano y trastornos cardiovasculares.

2. El uso de un compuesto de fórmula IA reivindicación 1,



20

en la que

R^1 es hidrógeno, alquilo C_{1-7} , $-(CH_2)_n$ -arilo opcionalmente sustituido por halógeno, alcoxi C_{1-7} o alquilo C_{1-7} sustituido por halógeno, o es

25 $-(CR_2)_n$ -cicloalquilo, opcionalmente sustituido por hidroxilo, o es $-(CR_2)_n$ -OH, $-(CH_2)_n$ -heterociclilo, $-(CH_2)_n$ -NH- $S(O)_2CH_3$, $-(CR_2)_n$ O-alquilo C_{1-7} o alquilo C_{1-7} sustituido por halógeno;

R es hidrógeno o alquilo C_{1-7} , y cuando están presentes dos grupos R, pueden ser iguales o no;

30 R^2 es arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, elegidos entre el grupo formado por halógeno, alquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} , $-(CH_2)_n$ -hidroxilo, alquilo C_{1-7} sustituido por halógeno, alcoxi C_{1-7} sustituido por halógeno, $-S(O)_2$ -alquilo C_{1-7} , $-(CH_2)_n$ - $S(O)_2$ -NH-alquilo C_{1-7} , $-(CH_2)_n$ -O-alquilo C_{1-7} , nitro, amino, $-NHC(O)$ -alquilo C_{1-7} o $-C(O)NH$ -alquilo C_{1-7} , o $-(CH_2)_n$ -arilo opcionalmente sustituido por halógeno, o por ariloxi, opcionalmente sustituido por halógeno, alcoxi C_{1-7} o alquilo C_{1-7} sustituido por halógeno, o arilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos por benciloxi, $-S$ -arilo, $-CH(OH)$ -arilo, $-C(CH_3)_2$ -arilo, $-NR$ -arilo, 2-oxo-2H-piridin-1-ilo, $-(CH_2)_n$ -heterociclilo opcionalmente sustituido por $=O$, o por $-(CH_2)_n$ -heteroarilo o $-(CH_2)_n$ -O-heteroarilo;

35 R^3 es hidrógeno o alquilo C_{1-7} ;

R^4 es hidrógeno o alquilo C_{1-7} ;

n es 0, 1, 2, 3 ó 4;

y sus sales farmacéuticamente activas, mezclas racémicas, enantiómeros, isómeros ópticos y formas tautómeras de los mismos,

y de

el diclorhidrato del 4-fenilaminometil-imidazol y

la bencil-(3H-imidazol-4-ilmetil)-fenil-amina

para la preparación de un medicamento para el tratamiento de depresión, trastornos de ansiedad, trastorno bipolar, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, trastornos relacionados con el estrés, trastornos psicóticos, esquizofrenia, enfermedades neurológicas, enfermedad de Parkinson, trastornos neurodegenerativos, enfermedad de Alzheimer, epilepsia, migraña, hipertensión, abuso de sustancias y trastornos metabólicos, trastornos de ingestión de comida, diabetes, complicaciones diabéticas, obesidad, dislipidemia, trastornos de consumo y asimilación de energía, trastornos y malfunción de la temperatura corporal la homeostasis, trastornos del sueño y del ritmo circadiano y trastornos cardiovasculares.

3. El uso de un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que R¹ es alquilo C₁₋₇ para la preparación de un medicamento para el tratamiento de depresión, trastornos de ansiedad, trastorno bipolar, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, trastornos relacionados con el estrés, trastornos psicóticos, esquizofrenia, enfermedades neurológicas, enfermedad de Parkinson, trastornos neurodegenerativos, enfermedad de Alzheimer, epilepsia, migraña, hipertensión, abuso de sustancias y trastornos metabólicos, trastornos de ingestión de comida, diabetes, complicaciones diabéticas, obesidad, dislipidemia, trastornos de consumo y asimilación de energía, trastornos y malfunción de la temperatura corporal la homeostasis, trastornos del sueño y del ritmo circadiano y trastornos cardiovasculares.

4. El uso de un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 3, en la que R² es arilo opcionalmente sustituido para la preparación de un medicamento para el tratamiento de depresión, trastornos de ansiedad, trastorno bipolar, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, trastornos relacionados con el estrés, trastornos psicóticos, esquizofrenia, enfermedades neurológicas, enfermedad de Parkinson, trastornos neurodegenerativos, enfermedad de Alzheimer, epilepsia, migraña, hipertensión, abuso de sustancias y trastornos metabólicos, trastornos de ingestión de comida, diabetes, complicaciones diabéticas, obesidad, dislipidemia, trastornos de consumo y asimilación de energía, trastornos y malfunción de la temperatura corporal la homeostasis, trastornos del sueño y del ritmo circadiano y trastornos cardiovasculares.

5. El uso de un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 4, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de depresión, trastornos de ansiedad, trastorno bipolar, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, trastornos relacionados con el estrés, trastornos psicóticos, esquizofrenia, enfermedades neurológicas, enfermedad de Parkinson, trastornos neurodegenerativos, enfermedad de Alzheimer, epilepsia, migraña, hipertensión, abuso de sustancias y trastornos metabólicos, trastornos de ingestión de comida, diabetes, complicaciones diabéticas, obesidad, dislipidemia, trastornos de consumo y asimilación de energía, trastornos y malfunción de la temperatura corporal la homeostasis, trastornos del sueño y del ritmo circadiano y trastornos cardiovasculares, cuyos compuestos son:

etil-(3H-imidazol-4-ilmetil)-fenil-amina

metil-(3H-imidazol-4-ilmetil)-fenil-amina

(3-fluor-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-metil-amina

etil-(3H-imidazol-4-ilmetil)-m-tolil-amina

(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-fenil-amina

(3-cloro-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-metil-amina

(4-cloro-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-metil-amina

(3-cloro-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina

(3,5-dicloro-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina

(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-(3-metoxi-fenil)-amina

(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-m-tolil-amina

(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-(3-trifluormetil-fenil)-amina

(4-cloro-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina

(4-cloro-3-trifluormetil-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina

- (3,4-dicloro-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina
 (3-cloro-4-trifluormetoxi-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina
 (4-cloro-fenil)-etil-(3H-imidazol-4-ilmetil)-amina
 (3,4-difluor-fenil)-etil-(3H-imidazol-4-ilmetil)-amina
 5 (4-fluor-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina
 (3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-(4-trifluormetoxi-fenil)-amina
 (3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-naftalen-2-il-amina
 (3H-imidazol-4-ilmetil)-indan-5-il-isopropil-amina
 (3-cloro-5-fluor-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina
 10 (3,4-difluor-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina
 (5-cloro-2-fluor-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina
 (3-cloro-2-fluor-fenil)-etil-(3H-imidazol-4-ilmetil)-amina
 etil-(3H-imidazol-4-ilmetil)-naftalen-2-il-amina
 (3,5-difluor-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina
 15 (2,4-difluor-3-metoxi-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina
 (4-fluor-3-metil-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina
 (3H-imidazol-4-ilmetil)-(3-isopropoxi-fenil)-isopropil-amina
 (3-benciloxi-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina
 (3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-(3-trifluormetoxi-fenil)-amina
 20 (3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-(3-fenoxi-fenil)-amina
 ((3-difluormetoxi-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina
 (3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-[3-(1,1,2,2-tetrafluor-etoxi)-fenil]-amina
 (3-cloro-4-metil-fenil)-(1H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina
 (3,4-dimetil-fenil)-etil-(1H-imidazol-4-ilmetil)-amina
 25 (4-benciloxi-3-cloro-fenil)-(1H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina
 [3-cloro-4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-etil-(1H-imidazol-4-ilmetil)-amina
 (3-bencil-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina
 bifenil-3-il-(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina
 [3-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina
 30 N-(1H-imidazol-4-ilmetil)-N'-fenil-benceno-1,4-diamina
 {4-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-fenil}-etil-(1H-imidazol-4-ilmetil)-amina
 (3-bromo-4-fluor-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina
 (3H-imidazol-4-ilmetil)-metil-(3-fenoxi-fenil)-amina
 (3H-imidazol-4-ilmetil)-(3-metoxi-fenil)-metil-amina
 35 etil-(3H-imidazol-4-ilmetil)-(3-fenoxi-fenil)-amina
 (3-difluormetoxi-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-metil-amina
 (3-benciloxi-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-metil-amina

- (3-benciloxi-fenil)-etil-(3H-imidazol-4-ilmetil)-amina
 etil-(3H-imidazol-4-ilmetil)-(3-metoxi-fenil)-amina
 etil-(4-fluor-3-metoxi-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-amina
 (3-ddifluormetoxi-fenil)-etil-(3H-imidazol-4-ilmetil)-amina
 5 (4-cloro-3-metoxi-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina
 [3-(3-cloro-fenoxi)-fenil]-(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina
 (3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-(3-fenoximetil-fenil)-amina
 (4-fluor-3-fenoxi-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina
 (3-bromo-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina
 10 (3,4-dicloro-fenil)-etil-(1H-imidazol-4-ilmetil)-amina
 (3-bromo-fenil)-etil-(3H-imidazol-4-ilmetil)-amina
 (3-bromo-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-metil-amina
 (3,4-difluor-fenil)-(1H-imidazol-4-ilmetil)-metil-amina
 (3,4-dicloro-fenil)-(1H-imidazol-4-ilmetil)-metil-amina
 15 (3,5-dicloro-fenil)-(1H-imidazol-4-ilmetil)-metil-amina
 (3,5-difluor-fenil)-(1H-imidazol-4-ilmetil)-metil-amina
 (4-bromo-fenil)-(1H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina
 (3,4-dibromo-fenil)-(1H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina
 (4-bromo-fenil)-etil-(1H-imidazol-4-ilmetil)-amina
 20 (3,5-dicloro-fenil)-etil-(1H-imidazol-4-ilmetil)-amina
 (3-cloro-fenil)-etil-(1H-imidazol-4-ilmetil)-amina
 (4-bromo-3-fluor-fenil)-etil-(1H-imidazol-4-ilmetil)-amina
 (3,5-difluor-fenil)-etil-(1H-imidazol-4-ilmetil)-amina
 (4-cloro-3-fluor-fenil)-etil-(1H-imidazol-4-ilmetil)-amina
 25 (3-cloro-5-fluor-fenil)-etil-(1H-imidazol-4-ilmetil)-amina
 (3-bromo-4-fluor-fenil)-etil-(1H-imidazol-4-ilmetil)-amina
 (3-cloro-4-fluor-fenil)-etil-(1H-imidazol-4-ilmetil)-amina
 (4-cloro-3-metoxi-fenil)-etil-(1H-imidazol-4-ilmetil)-amina
 (4-bromo-3-cloro-fenil)-(1H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina o
 30 (3-cloro-4-trifluormetoxi-fenil)-etil-(1H-imidazol-4-ilmetil)-amina.

6. El uso de un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que R¹ es hidrógeno para la preparación de un medicamento para el tratamiento de depresión, trastornos de ansiedad, trastorno bipolar, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, trastornos relacionados con el estrés, trastornos psicóticos, esquizofrenia, enfermedades neurológicas, enfermedad de Parkinson, trastornos neurodegenerativos, enfermedad de Alzheimer, epilepsia, migraña, hipertensión, abuso de sustancias y trastornos metabólicos, trastornos de ingestión de comida, diabetes, complicaciones diabéticas, obesidad, dislipidemia, trastornos de consumo y asimilación de energía, trastornos y malfunción de la temperatura corporal la homeostasis, trastornos del sueño y del ritmo circadiano y trastornos cardiovasculares.

7. El uso de un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 6, en la que R² es arilo opcionalmente sustituido para la preparación de un medicamento para el tratamiento de depresión, trastornos de ansiedad, trastorno bipolar,

trastorno de hiperactividad con déficit de atención, trastornos relacionados con el estrés, trastornos psicóticos, esquizofrenia, enfermedades neurológicas, enfermedad de Parkinson, trastornos neurodegenerativos, enfermedad de Alzheimer, epilepsia, migraña, hipertensión, abuso de sustancias y trastornos metabólicos, trastornos de ingestión de comida, diabetes, complicaciones diabéticas, obesidad, dislipidemia, trastornos de consumo y asimilación de energía, trastornos y malfunción de la temperatura corporal la homeostasis, trastornos del sueño y del ritmo circadiano y trastornos cardiovasculares.

8. El uso de un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 7, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de depresión, trastornos de ansiedad, trastorno bipolar, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, trastornos relacionados con el estrés, trastornos psicóticos, esquizofrenia, enfermedades neurológicas, enfermedad de Parkinson, trastornos neurodegenerativos, enfermedad de Alzheimer, epilepsia, migraña, hipertensión, abuso de sustancias y trastornos metabólicos, trastornos de ingestión de comida, diabetes, complicaciones diabéticas, obesidad, dislipidemia, trastornos de consumo y asimilación de energía, trastornos y malfunción de la temperatura corporal la homeostasis, trastornos del sueño y del ritmo circadiano y trastornos cardiovasculares, cuyos compuestos son:

(3-cloro-5-fluor-fenil)-(1H-imidazol-4-ilmetil)-amina
 {3-[etil-(3H-imidazol-4-ilmetil)-amino]-2,6-difluor-fenil}-metanol
 (3-bromo-4-fluor-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-amina
 [3-(3-cloro-fenoxi)-fenil]-(3H-imidazol-4-ilmetil)-amina
 (4-fluor-3-fenoxi-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-amina

(3-bromo-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-amina
 (3-bromo-5-trifluorometil-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-amina
 (3H-imidazol-4-ilmetil)-(3-isopropil-fenil)-amina
 (3, 5-difluor-fenil)-(1H-imidazol-4-ilmetil)-amina
 (3,4-dibromo-fenil)-(1H-imidazol-4-ilmetil)-amina

(3-cloro-4-fluor-fenil)-(1H-imidazol-4-ilmetil)-amina
 (4-bromo-3-cloro-fenil)-(1H-imidazol-4-ilmetil)-amina o
 (3-cloro-4-trifluorometoxi-fenil)-(1H-imidazol-4-ilmetil)-amina.

9. El uso de un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 3, en la que R^2 es heteroarilo opcionalmente sustituido para la preparación de un medicamento para el tratamiento de depresión, trastornos de ansiedad, trastorno bipolar, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, trastornos relacionados con el estrés, trastornos psicóticos, esquizofrenia, enfermedades neurológicas, enfermedad de Parkinson, trastornos neurodegenerativos, enfermedad de Alzheimer, epilepsia, migraña, hipertensión, abuso de sustancias y trastornos metabólicos, trastornos de ingestión de comida, diabetes, complicaciones diabéticas, obesidad, dislipidemia, trastornos de consumo y asimilación de energía, trastornos y malfunción de la temperatura corporal la homeostasis, trastornos del sueño y del ritmo circadiano y trastornos cardiovasculares.

10. El uso de un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 9, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de depresión, trastornos de ansiedad, trastorno bipolar, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, trastornos relacionados con el estrés, trastornos psicóticos, esquizofrenia, enfermedades neurológicas, enfermedad de Parkinson, trastornos neurodegenerativos, enfermedad de Alzheimer, epilepsia, migraña, hipertensión, abuso de sustancias y trastornos metabólicos, trastornos de ingestión de comida, diabetes, complicaciones diabéticas, obesidad, dislipidemia, trastornos de consumo y asimilación de energía, trastornos y malfunción de la temperatura corporal la homeostasis, trastornos del sueño y del ritmo circadiano y trastornos cardiovasculares cuyos compuestos son:

(4,6-dicloro-pirimidin-2-il)-etil-(1H-imidazol-4-ilmetil)-amina

(6-bromo-piridin-2-il)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina o
 etil-(1H-imidazol-4-ilmetil)-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-amina.

11. El uso de un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que R^1 es CH_2 -arilo opcionalmente sustituido y R^2 es arilo opcionalmente sustituido para la preparación de un medicamento para el tratamiento de depresión, trastornos de ansiedad, trastorno bipolar, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, trastornos

relacionados con el estrés, trastornos psicóticos, esquizofrenia, enfermedades neurológicas, enfermedad de Parkinson, trastornos neurodegenerativos, enfermedad de Alzheimer, epilepsia, migraña, hipertensión, abuso de sustancias y trastornos metabólicos, trastornos de ingestión de comida, diabetes, complicaciones diabéticas, obesidad, dislipidemia, trastornos de consumo y asimilación de energía, trastornos y malfunción de la temperatura corporal la homeostasis, trastornos del sueño y del ritmo circadiano y trastornos cardiovasculares.

12. El uso de un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 11, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de depresión, trastornos de ansiedad, trastorno bipolar, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, trastornos relacionados con el estrés, trastornos psicóticos, esquizofrenia, enfermedades neurológicas, enfermedad de Parkinson, trastornos neurodegenerativos, enfermedad de Alzheimer, epilepsia, migraña, hipertensión, abuso de sustancias y trastornos metabólicos, trastornos de ingestión de comida, diabetes, complicaciones diabéticas, obesidad, dislipidemia, trastornos de consumo y asimilación de energía, trastornos y malfunción de la temperatura corporal la homeostasis, trastornos del sueño y del ritmo circadiano y trastornos cardiovasculares cuyos compuestos son:

(2-cloro-bencil)-(3-cloro-fenil)-(1H-imidazol-4-ilmetil)-amina

(3-cloro-bencil)-(3-cloro-fenil)-(1H-imidazol-4-ilmetil)-amina

(4-cloro-bencil)-(3-cloro-fenil)-(1H-imidazol-4-ilmetil)-amina o

bencil-(3-cloro-fenil)-(1H-imidazol-4-ilmetil)-amina.

13. El uso de un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que R¹ es CRH-cicloalquilo y R² es arilo opcionalmente sustituido para la preparación de un medicamento para el tratamiento de depresión, trastornos de ansiedad, trastorno bipolar, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, trastornos relacionados con el estrés, trastornos psicóticos, esquizofrenia, enfermedades neurológicas, enfermedad de Parkinson, trastornos neurodegenerativos, enfermedad de Alzheimer, epilepsia, migraña, hipertensión, abuso de sustancias y trastornos metabólicos, trastornos de ingestión de comida, diabetes, complicaciones diabéticas, obesidad, dislipidemia, trastornos de consumo y asimilación de energía, trastornos y malfunción de la temperatura corporal la homeostasis, trastornos del sueño y del ritmo circadiano y trastornos cardiovasculares.

14. El uso de un compuesto de la fórmula 1 según la reivindicación 13, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de depresión, trastornos de ansiedad, trastorno bipolar, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, trastornos relacionados con el estrés, trastornos psicóticos, esquizofrenia, enfermedades neurológicas, enfermedad de Parkinson, trastornos neurodegenerativos, enfermedad de Alzheimer, epilepsia, migraña, hipertensión, abuso de sustancias y trastornos metabólicos, trastornos de ingestión de comida, diabetes, complicaciones diabéticas, obesidad, dislipidemia, trastornos de consumo y asimilación de energía, trastornos y malfunción de la temperatura corporal la homeostasis, trastornos del sueño y del ritmo circadiano y trastornos cardiovasculares, cuyos compuestos son:

(3-cloro-fenil)-ciclopropilmetil-(3H-imidazol-4-ilmetil)-amina o

(3-cloro-fenil)-(1-ciclopropiletil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-amina.

15. Un medicamento que contiene uno o más compuestos de la fórmula I y según la reivindicación 1 y excipientes farmacéuticamente aceptables para uso en un método para el tratamiento de depresión, trastornos de ansiedad, trastorno bipolar, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, trastornos relacionados con el estrés, trastornos psicóticos, esquizofrenia, enfermedades neurológicas, enfermedad de Parkinson, trastornos neurodegenerativos, enfermedad de Alzheimer, epilepsia, migraña, hipertensión, abuso de sustancias y trastornos metabólicos, trastornos

de ingestión de comida, diabetes, complicaciones diabéticas, obesidad, dislipidemia, trastornos de consumo y asimilación de energía, trastornos y malfunción de la temperatura corporal la homeostasis, trastornos del sueño y del ritmo circadiano y trastornos cardiovasculares.