

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 669 977**

51 Int. Cl.:

C07D 233/90	(2006.01)	A61P 29/00	(2006.01)
A61K 31/4164	(2006.01)	A61P 43/00	(2006.01)
A61K 31/4174	(2006.01)	C07D 401/06	(2006.01)
A61K 31/4178	(2006.01)	C07D 401/12	(2006.01)
A61K 31/4245	(2006.01)	C07D 403/12	(2006.01)
A61K 31/4439	(2006.01)	C07D 413/12	(2006.01)
A61P 19/00	(2006.01)		
A61P 19/02	(2006.01)		
A61P 21/00	(2006.01)		
A61P 25/04	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.06.2014 PCT/JP2014/065643**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **18.12.2014 WO14200075**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.06.2014 E 14811154 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.05.2018 EP 3009426**

54 Título: **Derivado de 4-alquinilimidazol y medicamento que lo comprende como ingrediente activo**

30 Prioridad:

12.06.2013 JP 2013123968

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

29.05.2018

73 Titular/es:

**KAKEN PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
28-8, Honkomagome 2-chome
Bunkyo-ku, Tokyo 113-8650, JP**

72 Inventor/es:

**IKEGAMI, SATORU;
WATANABE, ATSUSHI;
HIRANO, KIMIO y
OHYAMA, TADASHI**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 669 977 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivado de 4-alquilimidazol y medicamento que lo comprende como ingrediente activo

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a nuevos derivados de 4-alquilimidazol y a un producto farmacéutico que los comprende como ingrediente activo. Más concretamente, la presente invención se refiere a nuevos compuestos que tienen una acción antagonista sobre el receptor de prostaglandina E2 (PGE2) EP4.

10

Técnica Anterior

Las prostaglandinas (PG) son una serie de sustancias fisiológicamente activas que tienen el esqueleto de ácido proanoico. Al ser miembro de esta clase, la prostaglandina E2 (PGE2) se genera a partir del ácido araquidónico mediante una reacción de síntesis en cuatro etapas llamada cascada de ácido araquidónico y se sabe que tiene una variedad de acciones que incluyen una acción desencadenante del dolor, respuesta inflamatoria, una acción protectora celular, contracción uterina, promoción peristáltica del canal digestivo, acción antihipnótica, una acción supresora de la secreción de ácido gástrico, una acción hipotensora, una acción angiogénica, una acción diurética, etc. Convencionalmente, como terapéutica para enfermedades asociadas con tales PG, se utilizan ampliamente fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) que suprimen la producción de prostaglandinas mediante la inhibición de la ciclooxigenasa (COX), que es una de las sintetas que participan en la cascada del ácido araquidónico; los AINE, sin embargo, presentan el problema de que, debido a que inhiben la etapa aguas arriba de la cascada del ácido araquidónico, se producen diversos efectos secundarios que incluyen trastornos gastrointestinales como complicaciones. En vista de tales efectos secundarios, se desean fármacos que inhiban la unión de PGE2 a los receptores de PGE2.

25

Los receptores PGE2 existen en cuatro subtipos, EP1, EP2, EP3 y EP4, que se distribuyen ampliamente entre una variedad de tejidos.

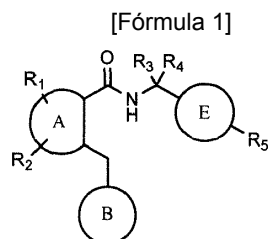
Las acciones de PGE2 mediadas por el receptor EP4 están implicadas en respuestas inflamatorias (incluida la respuesta inmunitaria inflamatoria), relajación del músculo liso, activación del dolor, diferenciación de linfocitos, agrandamiento o proliferación de células mesangiales, secreción de moco gastrointestinal, por ejemplo. Por lo tanto, los fármacos antagonistas del receptor EP4 se consideran prometedores como fármacos antiinflamatorios y/o analgésicos para enfermedades asociadas con las acciones de PGE2 mediadas por el receptor EP4 (tales como, por ejemplo, enfermedades inflamatorias y enfermedades que implican diversos tipos de dolor). Adicionalmente, se ha informado recientemente de que la acción de PGE2 mediada por el receptor EP4 en las superficies de células dendríticas o células T provoca la activación de células Th1 o Th17; las células Th1 o Th17 activadas causan la destrucción del tejido y provocan inflamación, lo que eventualmente desencadena la esclerosis múltiple y varias otras enfermedades inmunitarias; por lo tanto, los fármacos antagonistas del receptor EP4 también están atrayendo la atención de los investigadores como agentes terapéuticos para tales enfermedades inmunitarias (Documentos No Relacionados con Patentes 1 y 2). A este respecto, se ha verificado que una pluralidad de antagonistas del receptor EP4 que tienen diferentes esqueletos es realmente eficaz en modelos de EAE (encefalomielitis autoinmunitaria experimental) que son modelos animales para enfermedades inmunitarias tipificadas por esclerosis múltiple (Documentos No Relacionados con Patentes 2 y 3).

45

Por lo tanto, los compuestos que suscitan antagonismo contra las acciones de PGE2 mediadas por el receptor EP4 son prometedores como fármacos para el tratamiento de enfermedades que incluyen diversas inflamaciones que incluyen inflamaciones agudas y/o crónicas así como inmunológicas, y hasta ahora se han realizado diversos estudios sobre fármacos que suscitan antagonismo del receptor EP4.

50

Los fármacos que suscitan antagonismo del receptor EP4 conocidos hasta ahora incluyen, por ejemplo, los compuestos representados por la siguiente fórmula (Documentos de Patente 1, 2 y 3):

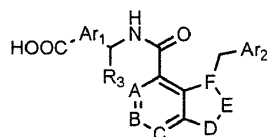


55

(en donde el anillo A representa fenilo o piridilo; para los detalles, véanse los documentos citados anteriormente).

Como antagonistas del receptor EP4, también se conocen los compuestos representados por la siguiente fórmula (Documento de Patente 4):

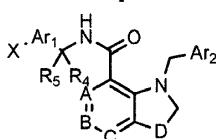
[Fórmula 2]



5 (para los símbolos de la fórmula, vea el documento citado arriba).

Como antagonistas del receptor EP4, también se conocen los compuestos representados por la siguiente fórmula (Documento de Patente 5):

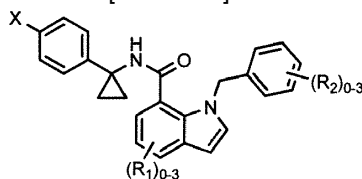
[Fórmula 3]



(para los símbolos de la fórmula, véase el documento citado más arriba).

15 Como antagonistas del receptor EP4, también se conocen los compuestos representados por la siguiente fórmula (Documento de Patente 6):

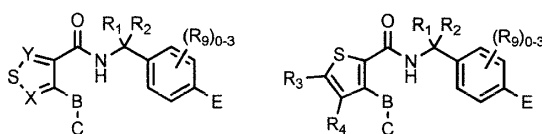
[Fórmula 4]



20 (para los símbolos de la fórmula, véase el documento citado más arriba).

Como antagonistas del receptor EP4, también se conocen los compuestos representados por la siguiente fórmula (documento de patente 7):

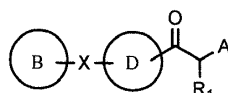
[Fórmula 5]



25 (para los símbolos en las fórmulas, véase el documento citado más arriba).

Como antagonistas del receptor EP4, también se conocen los compuestos representados por la siguiente fórmula (Documento de Patente 8):

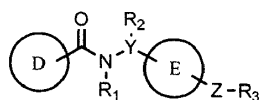
[Fórmula 6]



(para los símbolos de la fórmula, véase el documento citado más arriba).

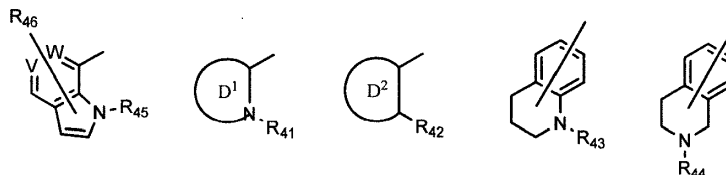
35 Como antagonistas del receptor EP4, también se conocen los compuestos representados por la siguiente fórmula (Documento de Patente 9):

[Fórmula 7]



(donde el anillo D es un grupo representado por:

[Fórmula 8]



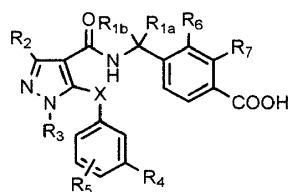
5

para más detalles ver el documento citado anteriormente).

Como antagonistas del receptor EP4, también se conocen los compuestos representados por la siguiente fórmula (Documento de Patente 10):

10

[Fórmula 9]

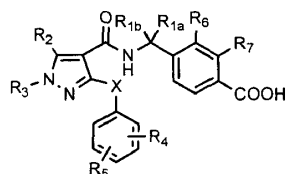


(para los símbolos de la fórmula, véase el documento citado más arriba).

15

Como antagonistas del receptor EP4, también se conocen los compuestos representados por la siguiente fórmula (documento de patente 11):

[Fórmula 10]

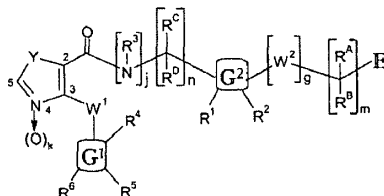


20

(para los símbolos de la fórmula, véase el documento citado más arriba).

Además, el documento WO 02/060898 A1 se refiere a compuestos de la siguiente fórmula que se supone que son útiles como inhibidores de PDE4 en el tratamiento de enfermedades reguladas por la activación y desgranulación de eosinófilos, especialmente asma, bronquitis crónica y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

25



Ninguno de estos documentos de la técnica anterior describe o sugiere derivados de 4-alquinilimidazol.

30

Lista de referencias

Bibliografía relacionada con patentes

35 Documento de patente 1: WO2005/021508

Documento de patente 2: WO2005/105732
 Documento de patente 3: WO2005/105733
 Documento de patente 4: WO2007/121578
 Documento de patente 5: WO2007/143825
 Documento de patente 6: WO2008/104055
 Documento de patente 7: WO2008/017164
 Documento de patente 8: WO2009/005076
 Documento de patente 9: WO2009/139373
 Documento de patente 10: WO2012/039972
 Documento de patente 11: WO2012/103071

Bibliografía no relacionada con patentes

Documento no relacionado con patentes 1: Sakata D, y col., J Pharmacol Sci, 112, 1-5, 2010
 Documento no relacionado con patentes 2: Yao C, y col., Nature Medicine, 15, 633-640, 2009
 Documento no relacionado con patentes 3: Kenzo Muramoto, "The regulation of immune response by a novel synthetic compound E6201 and EP4 antagonists and their pharmacological effects" en el Repositorio de Kumamoto University, Fecha de emisión: 04-01-2011, (<http://hdl.handle.net/2298/22144>)

Compendio de la invención

Problema técnico

Un objeto de la presente invención es proporcionar nuevos compuestos que tengan una acción antagónica del receptor EP4 y que sean útiles en el tratamiento de diversas enfermedades que se originan a partir de las acciones de PGE2 mediadas por el receptor EP4, o sales de tales compuestos. Otro objeto de la presente invención es proporcionar productos farmacéuticos que comprendan estos nuevos compuestos o sales de los mismos como ingrediente activo.

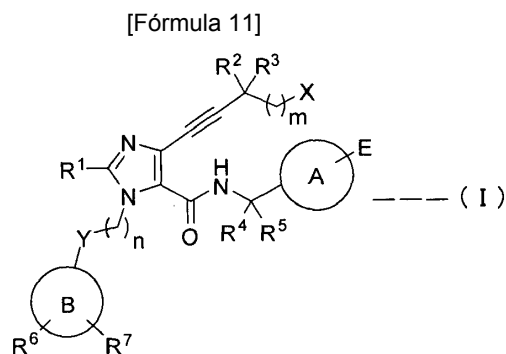
Solución al problema

Los autores de la presente invención llevaron a cabo estudios intensivos con vistas a resolver los problemas anteriormente mencionados y encontraron, como resultado, que compuestos como los definidos en la reivindicación 1 que están representados por la siguiente fórmula general (I) que tienen un alquínilo en la posición 4 del imidazol tienen una acción antagónica superior del receptor EP4; la presente invención se ha llevado a cabo basándose en este hallazgo.

La presente invención se describe a continuación en detalle. En la siguiente descripción, los derivados de 4-alquínilimidazol representados por la fórmula general (I) o sus sales farmacológicamente aceptables se denominan colectivamente "derivados de 4-alquínilimidazol de la presente invención".

Las realizaciones de la presente invención se muestran a continuación.

(1) Un derivado de 4-alquínilimidazol representado por la fórmula general (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



[en donde el anillo A es un ciclohexilo sustituido con E en la posición 4 o un fenilo sustituido con E en la posición 4;

el anillo B es cicloalquilo, arilo o heteroarilo;

m es un número entero de cualquiera de 0 a 2;

n es un número entero de cualquiera de 1 a 3;

R¹ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1-C4, grupo alcoxi C1-C4, un átomo de halógeno o un grupo haloalquilo C1-C4;

R² y R³ son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C1-C4 o pueden, tomados junto con el átomo de carbono al que R² y R³ son adyacentes, formar un anillo de carbono C3-C6;

R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C4 o pueden, tomados junto con el átomo de carbono al que R⁴ y R⁵ son adyacentes, formar un anillo de carbono C3-C6, y R⁶ y R⁷ son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1-C4, un grupo alcoxi C1-C4, un grupo hidroxialquilo C1-C4, un grupo carboxilo, un grupo ciano, un átomo de halógeno, un grupo haloalquilo C1-C4, o un grupo hidroxialcoxi C1-C4;

X es -OR⁸, -NR⁹R¹⁰ o un átomo de halógeno;

R⁸ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1-C4 o un grupo haloalquilo C1-C4;

R⁹ y R¹⁰ son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C4 o pueden, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que R⁹ y R¹⁰ son adyacentes, formar un heterociclo que contiene nitrógeno, Y es un enlace sencillo, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre; y

E es -CO₂H, -CO₂P, representando P alquilo, proxetilo o medoxomilo, o un bioisómero de un grupo carboxilo representado por ácido hidroxámico (-CO-NH-OH), sulfonamida (-NH-SO₂-alquilo C1-C6), acilcianamida (-CO-NH-CN), acilsulfonamida (-CO-NH-SO₂-alquilo C1-C6, -SO₂-NH-CO-alquilo C1-C6), tetrazolilo, oxadiazolonilo, oxadiazoltionilo, oxatiazolilo, tiadiazolonilo, triazolionilo e hidroxisoxazolilo].

(2) El derivado de 4-alquinilimidazol descrito en el apartado (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde en la fórmula general (I) anterior, X es -OR⁸ (R⁸ se define como en el apartado (1)) y m es 0.

(3) El derivado de 4-alquinilimidazol descrito en los apartados (1) o (2) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde en la fórmula general (I) anterior, R² y R³ son ambos un grupo metilo

(4) El derivado de 4-alquinilimidazol descrito en cualquiera de los apartados (1)-(3) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde en la fórmula general (I) anterior, R¹ es un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo ciclopropilo, un átomo de cloro, un grupo difluorometilo o un grupo trifluorometilo.

(5) El derivado de 4-alquinilimidazol descrito en el apartado (4) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde en la fórmula general (I) anterior, R¹ es un átomo de cloro

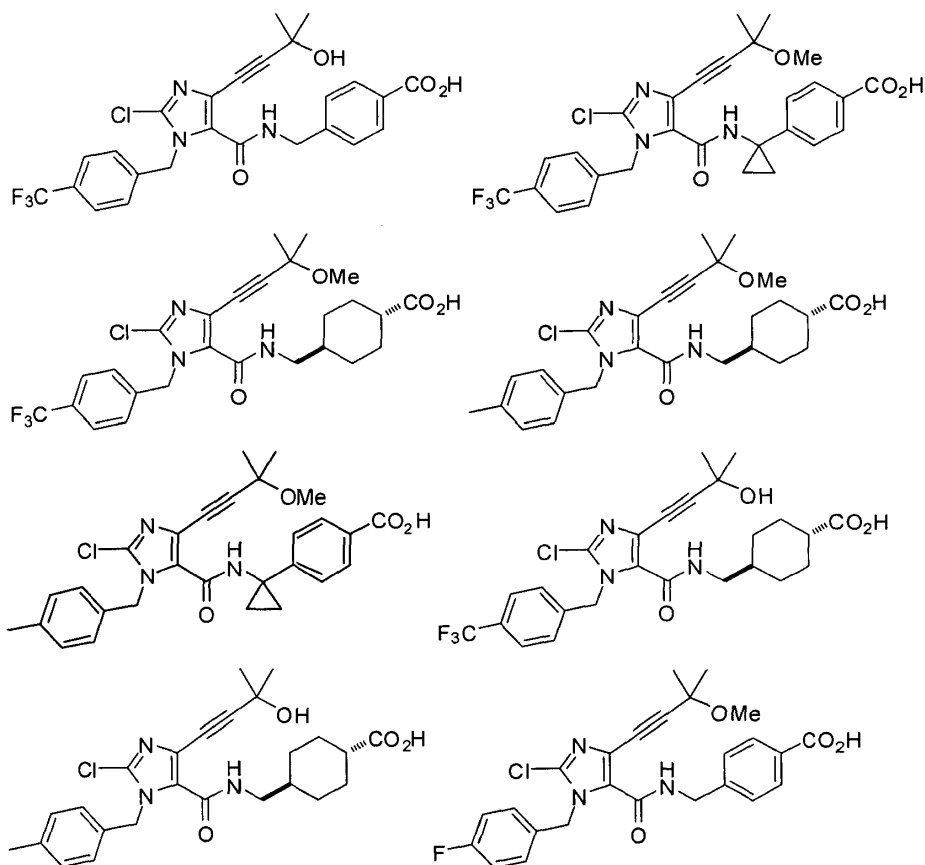
(6) El derivado de 4-alquinilimidazol descrito en cualquiera de los apartados (1)-(5) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde en la fórmula (I) anterior, E es -CO₂H o tetrazolilo.

(7) El derivado de 4-alquinilimidazol mencionado en cualquiera de los apartados (1)-(6) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde en la fórmula (I) anterior, el anillo B es fenilo, n es 1 e Y es un enlace sencillo.

(8) El derivado de 4-alquinilimidazol mencionado en el apartado (7) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde en la fórmula (I) anterior, el anillo B es fenilo sustituido con R⁶ en la posición 4, R⁷ es un átomo de hidrógeno, y R⁶ es cualquiera de un grupo alquilo C1-C4, un grupo alcoxi C1-C4, un grupo ciano, un átomo de halógeno, un grupo haloalquilo C1-C4 y un grupo hidroxialcoxi C1-C4.

(9) El derivado de 4-alquinilimidazol citado en el apartado (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto representado por la fórmula (I) anterior es cualquiera de:

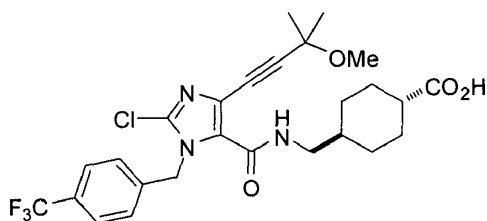
[Fórmula 12]



(10) El derivado de 4-alquinilimidazol descrito en el apartado (9) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto representado por la fórmula (I) anterior es:

5

[Fórmula 13]



(11) Un producto farmacéutico que comprende el derivado de 4-alquinilimidazol descrito en uno cualquiera de los apartados (1)-(10) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo.

10

(12) Un antagonista del receptor EP4 que comprende el derivado de 4-alquinilimidazol descrito en uno cualquiera de los apartados (1)-(10) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(13) El producto farmacéutico citado en el apartado (11) para uso en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria o un dolor inflamatorio.

15

(14) El producto farmacéutico para el uso descrito en el apartado (13), en donde la enfermedad inflamatoria o dolor inflamatorio es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en dolor artrítico, reumatismo articular, osteoartritis, lumbago, periartrosis escapulohumeral, síndrome cervico-omo-braquial, tendinitis y tectitis.

(15) El producto farmacéutico para el uso descrito en los apartados (13) o (14), en donde el tratamiento es antiinflamatorio y/o para el alivio del dolor.

20

(16) El producto farmacéutico citado en el apartado (11) para su uso en el tratamiento de al menos una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en esclerosis múltiple, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, dermatitis atópica, psoriasis y dermatitis de contacto.

(17) El producto farmacéutico para el uso descrito en el apartado (16), en donde la enfermedad es la esclerosis múltiple.

Efectos ventajosos de la invención

25

Los derivados de 4-alquinilimidazol de la presente invención tienen una acción antagonica superior del receptor EP4

como se describe específicamente en los Ejemplos de Ensayo que se proporcionarán más adelante. Por lo tanto, los derivados de 4-alquilimidazol de la presente invención son útiles como fármacos para el tratamiento de enfermedades mediadas por el receptor EP4, por ejemplo, como fármacos antiinflamatorios y/o analgésicos para enfermedades inflamatorias o enfermedades que implican diversos tipos de dolores.

5

Descripción de las realizaciones

De aquí en adelante, se describen en detalle los derivados de 4-alquilimidazol de la presente invención. La siguiente descripción de la terminología se basa ocasionalmente en realizaciones representativas y ejemplos específicos de la presente invención que, sin embargo, de ningún modo se limitan a aquellas realizaciones y ejemplos específicos. También debe observarse que los intervalos numéricos delineados en la presente memoria que utilizan el símbolo "-" significan que los valores puestos antes y después de "-" se incluyen como los límites inferior y superior, respectivamente.

10

15 Derivados de 4-alquilimidazol de la presente invención

Para empezar, se explican los sustituyentes individuales en la fórmula general (I) anterior. El símbolo "C₁-C₄" utilizado en la explicación de cada sustituyente significa que el número de átomos de carbono está dentro del intervalo de 1-4.

20

El grupo alquilo C₁-C₄ "significa un grupo alquilo C₁-C₄ lineal, ramificado o cíclico y los ejemplos específicos incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo ciclopropilo, un grupo n-butilo, un grupo isobutilo, un grupo terc-butilo, un grupo sec-butilo, un grupo ciclobutilo y un grupo ciclopropilmetilo.

25

El grupo "hidroxialquilo C₁-C₄" es un grupo alquilo tal que uno o más de los átomos de hidrógeno en el "grupo alquilo C₁-C₄" anterior están reemplazados por un grupo hidroxilo y los ejemplos específicos incluyen un grupo hidroximetilo y un grupo hidroxietilo.

30

El grupo "haloalquilo C₁-C₄" es un grupo alquilo tal que uno o más de los átomos de hidrógeno en el "grupo alquilo C₁-C₄" anterior están reemplazados por un átomo de halógeno o átomos de halógeno y los ejemplos específicos incluyen un grupo monofluorometilo, un grupo difluorometilo y un grupo trifluorometilo.

El "átomo de halógeno" significa un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo.

35

El grupo "alcoxi C₁-C₄" significa un grupo alcoxi cuyo radical alquilo tiene el mismo significado que se ha definido para el "grupo alquilo C₁-C₄" anterior y puede ser ilustrado por un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo n-propoxi, un grupo isopropoxi, un grupo n-butoxi, un grupo isobutoxi, un grupo terc-butoxi, un grupo sec-butoxi y un grupo ciclopropilmetiloxi.

40

El "grupo haloalcoxi C₁-C₄" significa un grupo haloalcoxi cuyo radical haloalquilo tiene el mismo significado que se ha definido para el "grupo haloalquilo C₁-C₄" anterior y puede estar ilustrado por un grupo difluorometoxi y un grupo trifluorometoxi.

45

El "cicloalquilo" como anillo B se refiere a un anillo hidrocarbonado saturado cíclico, preferiblemente un anillo hidrocarbonado saturado cíclico C₄-C₈, y puede ser ilustrado por ciclopentilo y ciclohexilo. El anillo A puede ser ciclohexilo, en cuyo caso el sustituyente E sustituye en la posición 4 y su configuración puede ser *trans* o *cis*, siendo *trans* la configuración particularmente preferida.

50

El "arilo" como anillo B se refiere a un anillo hidrocarbonado aromático, preferiblemente un anillo hidrocarbonado aromático C₆-C₁₀, y puede estar ilustrado por fenilo y naftilo. Es más preferido fenilo.

55

El "heteroarilo" como anillo B representa un heteroanillo insaturado monocíclico de 5-8 miembros que contiene 1-4 heteroátomos, como átomos que constituyen el anillo, que se seleccionan entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno, o heterociclo insaturado bicíclico que se forma a partir del heteroanillo insaturado monocíclico anterior fusionado a un anillo de benceno, por ejemplo. Aquí, el heteroanillo insaturado se refiere a un heteroanillo que tiene al menos un enlace insaturado en el anillo. Los ejemplos específicos de tales heteroarilos incluyen pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridilo, dihidropiridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tienilo, indolilo, isoindolilo, bencimidazolilo, quinolinilo, tetrahydroquinolinilo, isoquinolinilo, imidazopiridilo, quinoxalinilo, benzopirimidinilo, quinazolinilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo; los preferidos entre estos son piridilo, tienilo e indolilo.

60

El "anillo de carbono C₃-C₆" formado por R⁴ y R⁵ tomados junto con el átomo de carbono al que son adyacentes significa un anillo hidrocarbonado saturado cíclico C₃-C₆ y los ejemplos específicos incluyen un anillo de ciclopropano, un anillo de ciclobutano, un anillo de ciclopentano y un anillo de ciclohexano.

65

El "heteroanillo que contiene nitrógeno" formado por R⁹ y R¹⁰ junto con el átomo de nitrógeno al que son adyacentes significa un heteroanillo saturado monocíclico de 3 a 8 miembros que contiene al menos un átomo de nitrógeno como átomo que constituye el anillo y los ejemplos específicos incluyen un anillo de azetidina, un anillo de pirrolidina y un anillo de piperidina.

El término "un bioisómero de un grupo carboxilo" significa un átomo o un grupo atómico que tiene propiedades biológicas equivalentes al grupo carboxilo, que tiene una configuración electrónica o estérica comparable a -CO₂H y que es capaz de liberar protones ácidos de la misma manera. El bioisómero de un grupo carboxilo se selecciona entre ácido hidroxámico (-CO-NH-OH), sulfonamida (-NH-SO₂-alquilo C1-C6), acilcianamida (-CO-NH-CN), acilsulfonamida (-CO-NH-SO₂-alquilo C1-C6, -SO₂-NH-CO-alquilo C1-C6), o tetrazolilo, oxadiazolonilo, oxadiazoltionilo, oxatiazolilo, tiadiazolonilo, triazolotionilo e hidroxisoxazolilo, y se prefiere tetrazolilo u oxadiazolonilo.

En el caso en el que el carbono asimétrico está presente en los compuestos representados por la fórmula general (I), sus racematos, diastereoisómeros y sus formas ópticamente activas individuales están abarcados por la presente invención.

En el caso en el que los compuestos representados por la fórmula general (I) forman hidratos o solvatos, estos también están abarcados por la presente invención.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los derivados de 4-alquinilimidazol representados por la fórmula general (I) no están concretamente limitados siempre que sean farmacéuticamente aceptables e incluyan, por ejemplo, sales con bases inorgánicas, sales con bases orgánicas, sales con ácidos orgánicos, sales con ácidos inorgánicos y sales con aminoácidos. Las sales con bases inorgánicas ilustrativas incluyen sales de metales alcalinos y sales de metales alcalinotérreos, tales como sal de litio, sal de sodio, sal de potasio, sal de calcio y sal de magnesio. Las sales con bases orgánicas ilustrativas incluyen sal de trietilamina, sal de piridina, sal de etanolamina, sal de ciclohexilamina, sal de dicitohexilamina y sal de dibenciletanolamina. Las sales con ácidos orgánicos ilustrativas incluyen formiato, acetato, tartrato, maleato, succinato, lactato, malato, ascorbato, oxalato, glicolato, fenilacetato, metanosulfonato y bencenosulfonato. Las sales con ácidos inorgánicos ilustrativas incluyen hidrocloruro, hidrobromuro, fosfato, sulfamato y nitrato. Y las sales con aminoácidos ilustrativas incluyen sal de glicina, sal de alanina, sal de arginina, glutamato y aspartato.

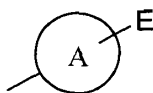
Entre los derivados de 4-alquinilimidazol de la presente invención, aquellos en los que el sustituyente E en la fórmula general (I) anterior es -CO₂P sirven como profármacos de ácido carboxílico esterificados farmacológicamente aceptables (que se denominan en lo sucesivo "profármacos de éster"). Aquí los profármacos de éster farmacológicamente aceptables se refieren a aquellos que, cuando se hidrolizan *in vivo*, liberan un alcohol en forma libre que es permisible con la dosis de su administración. Los profármacos éster farmacológicamente aceptables para los derivados de 4-alquinilimidazol de la presente invención se seleccionan entre profármacos de éster basados en ésteres alquílicos tales como éster etílico y los ésteres dobles éster proxiético y éster medoximílico.

Las realizaciones preferidas de los derivados de 4-alquinilimidazol de la presente invención se describen a continuación en la fórmula general (I).

El anillo A es ciclohexilo o fenilo.

El radical se muestra a continuación:

[Fórmula 13]



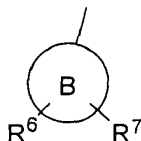
es ciclohexilo sustituido con E en la posición 4 o fenilo sustituido por E en la posición 4. Aquí E se define como antes y, más preferiblemente, -CO₂H o tetrazolilo.

Un ejemplo preferido de R¹ es un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo ciclopropilo, un átomo de cloro, un grupo difluorometilo o un grupo trifluorometilo, siendo más preferido un átomo de cloro.

Un ejemplo preferido del anillo B es fenilo.

Un ejemplo preferido del resto representado a continuación:

[Formula 15]

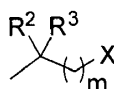


es fenilo sustituido con R^6 en la posición 4, siendo R^7 un átomo de hidrógeno, en cuyo caso R^6 es cualquiera de un grupo alquilo C1-C4, grupo alcoxi C1-C4, un grupo ciano, un átomo de halógeno, un grupo haloalquilo C1-C4 y un grupo hidroxialcoxi C1-C4.

Y n es preferiblemente 1, siendo Y preferiblemente un enlace sencillo.

Una realización preferida de la siguiente fracción es la definida a continuación:

[Fórmula 16]



X es preferiblemente $-OR^8$ (R^8 se define como antes). R^8 es preferiblemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, más preferiblemente, un grupo metilo.

Un caso preferido para R^2 y R^3 es donde son ambos un grupo alquilo C1-C4 o donde R^2 y R^3 , cuando se toman junto con el átomo de carbono al que son adyacentes, forman un anillo de carbono C3-C6, y más preferiblemente, son ambos un grupo metilo.

Y m es preferiblemente cero.

Métodos para producir los derivados de 4-alquinilimidazol de la presente invención

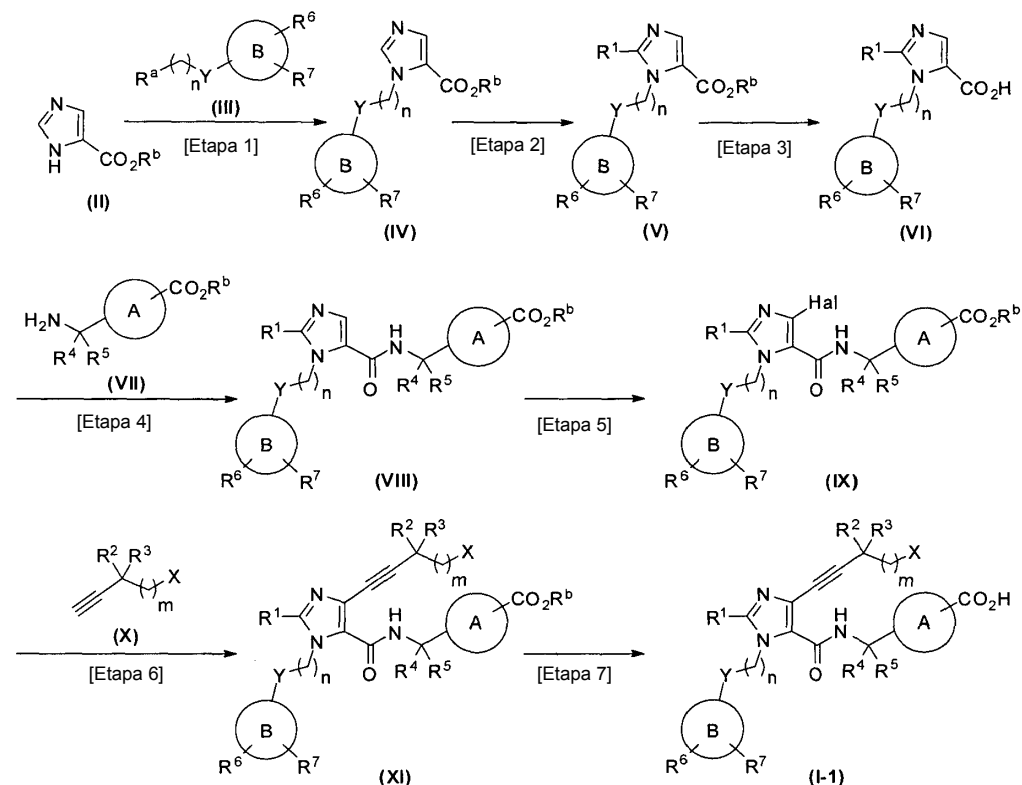
Si bien los compuestos representados por la fórmula general (I) anterior pueden producirse mediante diversos métodos, a continuación se describen métodos de producción ilustrativos.

Los ejemplos específicos del "grupo protector" que se utilizarán en los siguientes métodos de producción incluyen un grupo terc-butilo, un grupo bencilo, un grupo o-metilbencilo, un grupo p-nitrobencilo, un grupo p-metoxibencilo, un grupo o-clorobencilo, un grupo 2,4-diclorobencilo, un grupo p-bromobencilo, un grupo alilo, un grupo terc-butoxicarbonilo, un grupo benciloxicarbonilo, un grupo o-metilbenciloxicarbonilo, un grupo p-nitrobenciloxicarbonilo, un grupo p-metoxibenciloxicarbonilo, un grupo clorobenciloxicarbonilo, un grupo 2,4-diclorobenciloxicarbonilo, un grupo p-bromobenciloxicarbonilo, un grupo aliloxicarbonilo, un grupo terc-butildimetilsililo, un grupo terc-butildifenilsililo, un grupo trietilsililo, un grupo trimetilsililo, un grupo triisopropilsililo, un grupo metoximetilo, un grupo tetrahidropiranilo y grupos protectores para el grupo carbonilo (p.ej., grupos protectores basados en etanodiol, propanodiol, mercaptoetanol, mercaptopropanol, etanoditiol y propanoditiol).

Entre los compuestos representados por la fórmula general (I), los compuestos (1-1) en los que el sustituyente E es $-CO_2H$ pueden producirse mediante el método representado por el siguiente Esquema de reacción 1 (etapa 1 a etapa 7).

Esquema de Reacción 1

[Fórmula 17]



[en donde A, B, m, n, R¹-R⁷, X e Y se definen como en la fórmula general (I) anterior; R^a representa un grupo hidroxilo o un átomo de halógeno, R^b representa un grupo alquilo que tiene 1-15 átomos de carbono, y Hal representa un átomo de halógeno].

5

(Etapa 1)

Un derivado éster de ácido 1H-imidazol-5-carboxílico representado por la fórmula general (II) y un alcohol representado por la fórmula general (III) (R^a es un grupo hidroxilo) se trataron con un derivado de éster de ácido azodicarboxílico tal como azodicarboxilato de etilo o azodicarboxilato de diisopropilo y un derivado de fosfina tal como trifetilfosfina o tri-n-butilfosfina en un disolvente neutro adecuado (p.ej., tetrahidrofurano, tolueno o una mezcla disolvente de los mismos), con lo que se puede producir un compuesto correspondiente representado por la fórmula general (IV). En caso de utilizar un haluro representado por la fórmula general (III) (R^a es un átomo de halógeno), el compuesto representado por la fórmula general (II) y una base actúan sobre el haluro anterior, con lo que se puede producir un compuesto correspondiente representado por la fórmula general (IV). Los ejemplos de la base anterior incluyen, pero no se limitan a: hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de litio, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio; hidróxidos de metales alcalinotérreos tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de calcio; carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidrogenocarbonato de sodio e hidrogenocarbonato de potasio; hidruros metálicos tales como hidruro de sodio e hidruro de potasio; y bases orgánicas tales como trietilamina y diisopropilamina. Los disolventes que se pueden utilizar no están concretamente limitados si son disolventes inertes e incluyen, por ejemplo: hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo y 1,2-dicloroetano; nitrilos tales como acetonitrilo y propionitrilo; cetonas tales como acetona; éteres tales como dietil éter, tetrahidrofurano y 1,4-dioxano; disolventes polares apróticos tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y dimetilsulfóxido. La temperatura de reacción no está particularmente limitada y puede estar preferiblemente en el intervalo de 0°C-60°C. El tiempo de reacción está preferiblemente en el intervalo de 1 hr-24 h.

30

(Etapa 2)

En la posición 2 del anillo de imidazol en el compuesto representado por la fórmula general (IV), se puede introducir un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo por medio de un método bien conocido por una persona con experiencia normal en la técnica, con lo cual se puede producir un compuesto correspondiente representado por la fórmula general (V). Por ejemplo, el compuesto representado por la fórmula general (IV) puede convertirse en un cloruro representado por la fórmula general (V) actuando sobre N-clorosuccinimida en N,N-dimetilformamida. Los disolventes que se pueden utilizar no están concretamente limitados si son disolventes inertes e incluyen, por

35

ejemplo: hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano y cloroformo, 1,2-dicloroetano; nitrilos tales como acetonitrilo y propionitrilo; éteres tales como dietil éter, tetrahidrofurano y 1,4-dioxano; disolventes polares apróticos tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y dimetilsulfóxido. La temperatura de reacción no está particularmente limitada y puede estar preferiblemente en el intervalo de temperatura ambiente (RT)-80°C. El tiempo de reacción está preferiblemente en el intervalo de 1 hr-24 h.

El compuesto representado por la fórmula general (V) obtenido en esta etapa 2 se puede hacer reaccionar con diversos compuestos metálicos orgánicos típicos que son bien conocidos por una persona con experiencia normal en la técnica (p.ej., derivados de ácido alquilborónico) o compuestos que tienen un átomo de hidrógeno sustituible (p.ej., metanol) en presencia de una base, ya sea solo o combinado con un catalizador de paladio, con lo que el sustituyente halógeno que se ha introducido en R¹ se puede convertir en un grupo alquilo C1-C4, un grupo alcoxi C1-C4, un grupo monofluorometilo, un grupo difluorometilo o un grupo trifluorometilo. Esta reacción se puede realizar después del final de la etapa 2 o se puede realizar según sea apropiado después de una etapa posterior, siempre que no afecte a la etapa siguiente. Por ejemplo, el compuesto representado por la fórmula general (V) se puede hacer reaccionar con un derivado de ácido alquilborónico tal como éster de pinacol de ácido ciclopropilborónico en una mezcla disolvente de 1,4-dioxano y agua en presencia de un catalizador de paladio tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio y una base tal como carbonato de cesio, con lo que el sustituyente halógeno que se ha introducido en R¹ se puede convertir en un grupo ciclopropilo. Los ejemplos del disolvente que se puede utilizar aquí incluyen, pero no se limitan a: hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo y 1,2-dicloroetano; éteres tales como dietil éter, tetrahidrofurano y 1,4-dioxano; disolventes polares apróticos tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y dimetilsulfóxido; y mezclas disolventes de los mismos. Las bases ilustrativas incluyen bases inorgánicas tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidróxido de sodio y carbonato de cesio. Los catalizadores de paladio ilustrativos incluyen tetrakis(trifenilfosfina)paladio, diclorobis(trifenilfosfina)paladio, acetato de paladio y cloruro de paladio-1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno. La temperatura de reacción no está particularmente limitada y puede estar preferiblemente en el intervalo de RT-110°C. El tiempo de reacción está preferiblemente en el intervalo de 1 hr-24 h. Alternativamente, el compuesto de fórmula general (V) se puede hacer reaccionar con una base tal como metóxido de sodio en un compuesto que tiene un átomo de hidrógeno sustituible, tal como metanol, con lo que el sustituyente halógeno que se ha introducido en R¹ se puede convertir a un grupo metoxi. Los ejemplos del disolvente que se puede utilizar aquí incluyen, pero no se limitan a, un disolvente polar prótico tal como metanol y etanol. Las bases ilustrativas incluyen metóxido de sodio y etóxido de sodio. La temperatura de reacción no está particularmente limitada y puede estar preferiblemente en el intervalo de RT-80°C. El tiempo de reacción está preferiblemente en el intervalo de 1 hr-24 h.

Cabe señalar que si R¹ en la fórmula general (I) es un átomo de hidrógeno, esta etapa 2 se omite y se realiza la siguiente etapa 3.

(Etapa 3)

El derivado de éster representado por la fórmula general (V) se hidroliza utilizando una solución acuosa de un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, con lo que se puede producir un derivado ácido carboxílico representado por la fórmula general (VI). Los disolventes de reacción que se pueden utilizar no están concretamente limitados siempre que sean disolventes orgánicos miscibles con agua y pueden incluir: disolventes polares próticos tales como metanol y etanol; éteres tales como tetrahidrofurano y 1,4-dioxano; y nitrilos tales como acetonitrilo y propionitrilo. La temperatura de reacción no está particularmente limitada y puede estar preferiblemente en el intervalo de RT-90°C. El tiempo de reacción está preferiblemente en el intervalo de 1 hr-24 h.

(Etapa 4)

El derivado ácido carboxílico representado por la fórmula general (VI) y un derivado de amina representado por la fórmula general (VII) o una sal del mismo se someten a una reacción de condensación, tras lo cual se puede producir un compuesto representado por la fórmula general (VIII). La reacción de condensación se puede ilustrar mediante una reacción que utiliza un agente condensante en un disolvente inerte en presencia o ausencia de una base. Los agentes de condensación que se pueden utilizar en este caso incluyen carbodiimidas tales como N,N'-dihexilcarbodiimida y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU). Alternativamente, el derivado ácido carboxílico representado por la fórmula general (VI) puede derivarse primero a un intermedio reactivo utilizando un activador para un grupo carboxilo y a continuación reaccionar con el derivado de amina representado por la fórmula general (VII) o una sal del mismo, con lo que también se puede producir el compuesto representado por la fórmula general (VIII). Los agentes de activación para un grupo carboxilo ilustrativos que se pueden utilizar en este caso incluyen cloruro de tionilo, oxiclururo de fósforo, cloruro de oxalilo, fosgeno, trifosgeno, 1,1'-carbonildiimidazol y clorocarbonato de etilo. La temperatura de reacción no está particularmente limitada y puede estar preferiblemente en el intervalo de 0°C-80°C. El tiempo de reacción está preferiblemente en el intervalo de 1 hr-24 h.

(Etapa 5)

En la posición 4 del anillo de imidazol en el compuesto representado por la fórmula general (VIII), se puede introducir un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo por medio de un método bien conocido por un experto normal en la técnica. Por ejemplo, el compuesto representado por la fórmula general (VIII) puede convertirse en un bromuro representado por la fórmula general (IX) actuando sobre N-bromosuccinimida en N,N-dimetilformamida. Los disolventes que se pueden utilizar no están concretamente limitados si son disolventes inertes e incluyen, por ejemplo: hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo y 1,2-dicloroetano; nitrilos tales como acetonitrilo y propionitrilo; éteres tales como dietil éter, tetrahidrofurano y 1,4-dioxano; disolventes polares apróticos tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y dimetilsulfóxido. La temperatura de reacción no está particularmente limitada y puede estar preferiblemente en el intervalo de RT-90°C. El tiempo de reacción está preferiblemente en el intervalo de 1 hr-24 h.

(Etapa 6)

Una mezcla del compuesto representado por la fórmula general (IX) y un derivado alquino representado por la fórmula general (X) se trata con un catalizador de paladio y un catalizador de cobre en presencia de una base, con lo que se puede producir un compuesto representado por el general la fórmula (XI). Esta reacción se realiza preferiblemente en una atmósfera de gas inerte (p.ej., argón). Los disolventes que se pueden utilizar en la reacción no están concretamente limitados si son disolventes inertes e incluyen, por ejemplo: hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo y 1,2-dicloroetano; nitrilos tales como acetonitrilo y propionitrilo; éteres tales como dietil éter, tetrahidrofurano y 1,4-dioxano; disolventes polares apróticos tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y dimetilsulfóxido. Las bases ilustrativas incluyen bases orgánicas tales como trietilamina y diisopropiletilamina. Obsérvese que en esta etapa, en lugar de los disolventes inertes anteriores, se pueden utilizar las bases anteriores como disolventes. Los catalizadores de paladio ilustrativos incluyen tetrakis(trifenilfosfina)paladio, diclorobis(trifenilfosfina)paladio, acetato de paladio y cloruro de paladio-1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno. Basta con añadir el catalizador de paladio generalmente en una cantidad de 1-50% en moles, preferiblemente aproximadamente 5-20% en moles, del compuesto representado por la fórmula general (IX). Los catalizadores de cobre ilustrativos incluyen yoduro de cobre. Basta con añadir el catalizador de cobre generalmente en una cantidad de 1-50% en moles, preferiblemente aproximadamente 5-20% en moles, del compuesto representado por la fórmula general (IX). La temperatura de reacción no está particularmente limitada y puede estar preferiblemente en el intervalo de RT-90°C. El tiempo de reacción está preferiblemente en el intervalo de 1 hr-24 h.

Aquí, en la producción del compuesto representado por la fórmula general (XI), el compuesto representado por la fórmula general (X) puede prepararse preliminarmente para proporcionar un compuesto deseado por métodos conocidos o bien conocidos por una persona con experiencia normal en la técnica o modificaciones de los mismos; alternativamente, la etapa 6 se puede realizar primero con un sustituyente convertible presente y a continuación la conversión del sustituyente se realiza según sea apropiado para proporcionar un compuesto deseado mediante métodos bien conocidos o bien conocidos por una persona con experiencia normal en la técnica o modificaciones de los mismos. Los ejemplos del último enfoque incluyen un método que comprende realizar la etapa 6 utilizando un compuesto representado por la fórmula general (X) en la que el sustituyente X es un grupo hidroxilo y a continuación convertir el grupo hidroxilo en un átomo de flúor o un grupo alcoxi. Si fuera necesario, la etapa 6 se puede realizar con el grupo hidroxilo anterior protegido con un grupo protector seguido de la eliminación del grupo protector de hidroxilo.

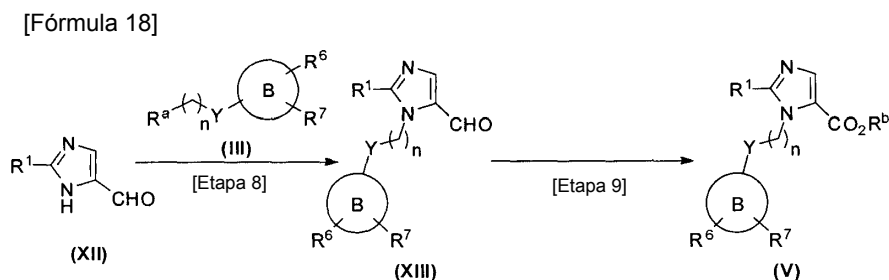
Si se desea, el derivado éster representado por la fórmula general (XI) tal como se obtiene en esta etapa puede diseñarse como un profármaco de éster farmacéuticamente aceptable para el derivado de 4-alquilimidazol de la presente invención.

(Etapa 7)

El derivado éster representado por la fórmula general (XI) se hidroliza utilizando una solución acuosa de un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio, después de lo cual se puede producir el compuesto representado por la fórmula general (I-1). Los disolventes de reacción que se pueden utilizar no están concretamente limitados siempre que sean disolventes orgánicos miscibles con agua y pueden incluir: disolventes polares próticos tales como metanol, etanol e isopropanol; éteres tales como tetrahidrofurano y 1,4-dioxano; nitrilos tales como acetonitrilo y propionitrilo; o mezclas disolventes de los mismos. La temperatura de reacción no está particularmente limitada y puede estar preferiblemente en el intervalo de RT-90°C. El tiempo de reacción está preferiblemente en el intervalo de 1 hr-24 h.

El compuesto representado por la fórmula general (V) en el Esquema de reacción 1 anterior también se puede producir mediante el siguiente Esquema de reacción 2 (etapa 8 y etapa 9).

<Esquema de Reacción 2>



[en donde B, n, R¹, R⁶, R⁷ e Y se definen como en la fórmula general (I) anterior; R^a representa un grupo hidroxilo o un átomo de halógeno, y R^b representa un grupo alquilo que tiene 1-15 átomos de carbono].

5

(Etapa 8)

Un derivado de éster de ácido 1H-imidazol-5-carboxílico representado por la fórmula general (XII) y un alcohol representado por la fórmula general (III) (R^a es un grupo hidroxilo) se trataron con un derivado éster de ácido azodicarboxílico tal como azodicarboxilato de etilo o azodicarboxilato de diisopropilo y un derivado de fosfina tal como trifenilfosfina o tri-n-butilfosfina en un disolvente neutro adecuado (p.ej., tetrahidrofurano, tolueno o una mezcla disolvente de los mismos), con lo que se puede producir un compuesto correspondiente representado por la fórmula general (XIII). En caso de utilizar un haluro representado por la fórmula general (III) (R^a es un átomo de halógeno), un compuesto representado por la fórmula general (XII) y una base actúan sobre el haluro anterior, con lo que se puede producir un compuesto correspondiente representado por la fórmula general (XIII). Los ejemplos de la base anterior incluyen, pero no se limitan a: hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de litio, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio; hidróxidos de metales alcalinotérreos tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de calcio; carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidrogenocarbonato de sodio e hidrogenocarbonato de potasio; hidruros metálicos tales como hidruro de sodio e hidruro de potasio; y bases orgánicas tales como trietilamina y diisopropiltilamina. Los disolventes que se pueden utilizar no están particularmente limitados si son disolventes inertes e incluyen, por ejemplo: hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo y 1,2-dicloroetano; nitrilos tales como acetonitrilo y propionitrilo; cetonas tales como acetona; éteres tales como dietil éter, tetrahidrofurano y 1,4-dioxano; disolventes polares apróticos tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y dimetilsulfóxido. La temperatura de reacción no está particularmente limitada y puede estar preferiblemente en el intervalo de -20°C-RT. El tiempo de reacción está preferiblemente en el intervalo de 1 hr-24 h.

10

15

20

25

(Etapa 9)

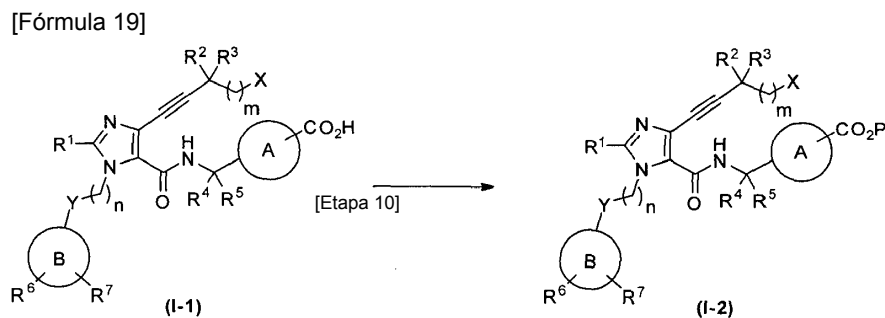
El derivado de formilo representado por la fórmula general (XIII) reacciona con un hidróxido de metal alcalino (p.ej., hidróxido de potasio) y yodo en un disolvente alcohólico tal como metanol o etanol, después de lo cual se puede producir un compuesto representado por la fórmula general (V). La temperatura de reacción no está particularmente limitada y puede estar preferiblemente en el intervalo de 0°C-RT. El tiempo de reacción está preferiblemente en el intervalo de 1 hr-24 h.

30

Entre los compuestos representados por la fórmula general (I), se puede producir un compuesto representado por la fórmula general (1-2) en la que el sustituyente E es -CO₂P a partir del compuesto representado por la fórmula general (I-1) en el Esquema de reacción 1 anterior mediante el siguiente Esquema de reacción 3 (etapa 10), por ejemplo.

35

<Esquema de Reacción 3>



40

[en donde A, B, m, n, R¹-R⁷, X, Y y CO₂P se definen como en la fórmula general (I) anterior].

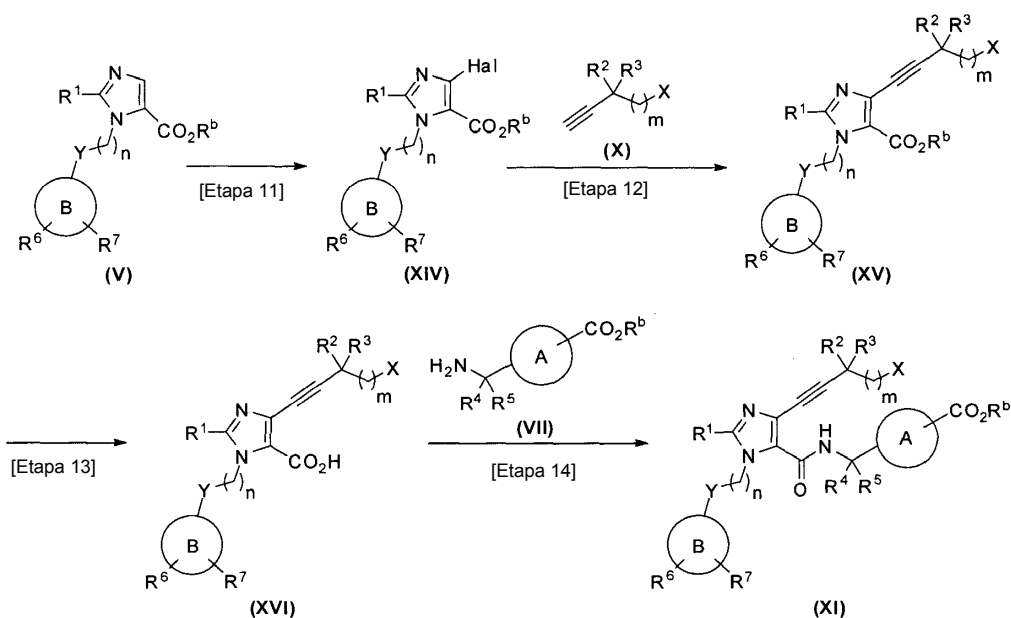
(Etapa 10)

5 El compuesto representado por la fórmula general (1-1) se esterifica bajo condiciones habituales bien conocidas por un experto normal en la técnica, con lo que se puede convertir fácilmente en un derivado éster representado por la fórmula general (1-2). Por ejemplo, el ácido carboxílico (1-1) se hace reaccionar con un haluro de alquilo tal como bromuro de etilo o un éster de ácido sulfónico tal como metanosulfonato de etilo en un disolvente orgánico adecuado tal como N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, acetona o acetonitrilo utilizando una base adecuada tal como carbonato de potasio, carbonato de sodio o hidruro de sodio, después de lo cual se puede producir el compuesto representado por la fórmula general (1-2). La temperatura de reacción no está particularmente limitada y puede estar preferiblemente en el intervalo de 0°C-100°C. El tiempo de reacción está preferiblemente en el intervalo de 1 hr-24 h.

15 El compuesto representado por la fórmula general (XI) en el Esquema de reacción 1 anterior también se puede producir por medio del método representado en el siguiente Esquema de reacción 4 (etapa 11 a etapa 14), por ejemplo.

<Esquema de Reacción 4>

[Fórmula 20]



20 [en donde A, B, m, n, R^1 - R^7 , X e Y se definen como en la fórmula general (I) anterior; R^b representa un grupo alquilo que tiene 1-15 átomos de carbono, y Hal representa un átomo de halógeno].

(Etapa 11)

25 El compuesto representado por la fórmula general (V) se procesa mediante el mismo método que en la etapa 5, después de lo cual puede convertirse en un haluro representado por la fórmula general (XIV).

(Etapa 12)

30 El haluro representado por la fórmula general (XIV) se procesa por el mismo método que en la etapa 6, después de lo cual se puede convertir en un compuesto representado por la fórmula general (XV).

(Etapa 13)

35 El compuesto representado por la fórmula general (XV) se procesa por el mismo método que en la etapa 3, después de lo cual se puede convertir en un compuesto representado por la fórmula general (XVI).

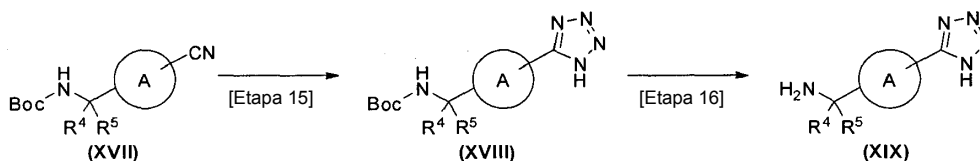
(Etapa 14)

40 El compuesto representado por la fórmula general (XVI) se procesa por el mismo método que en la etapa 4, después de lo cual se puede convertir en un compuesto representado por la fórmula general (XI).

Entre los compuestos representados por la fórmula general (I), se puede producir un compuesto en el que el sustituyente E es tetrazolilo, por ejemplo, por medio del mismo método, excepto que se produce una amina intermedia representada por la fórmula general (XIX) por medio del procedimiento representado en el siguiente Esquema de Reacción 5 y que esta amina intermedia representada por la fórmula general (XIX) se utiliza en lugar del compuesto representado por la fórmula general (VII) en la (etapa 4) del Esquema de reacción 1 anterior o en lugar del compuesto representado por la fórmula general (VII) en la etapa 14 del Esquema de Reacción 4 anterior.

<Esquema de Reacción 5>

[Fórmula 21]



[en donde A, R⁴ y R⁵ se definen como en la fórmula general (I) anterior].

(Etapa 15)

El compuesto representado por la fórmula general (XVII) tiene su grupo ciano convertido en un grupo tetrazolilo por medio de un método bien conocido por un experto normal en la técnica, después de lo cual se puede convertir en un compuesto representado por la fórmula general (XVIII). Por ejemplo, el compuesto representado por la fórmula general (XVII) se trata con un reactivo adecuado para construir un anillo de tetrazol (p.ej., azida de sodio, azida de litio, azida de trimetilestaño y azida de tributilestaño) en un disolvente inerte para la reacción, opcionalmente la presencia de un ácido o base, con lo que se puede producir el compuesto representado por la fórmula general (XVIII). Los ejemplos del disolvente inerte que se puede utilizar aquí incluyen N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido y tetrahidrofurano. Los ácidos ilustrativos que se pueden utilizar incluyen cloruro de amonio, ácido clorhídrico y bromuro de zinc. Las bases ilustrativas que se pueden utilizar incluyen trietilamina y N,N-diisopropiletilamina. La temperatura de reacción no está particularmente limitada y puede estar preferiblemente en el intervalo de RT-150°C. El tiempo de reacción está preferiblemente en el intervalo de 1 hr-24 h.

(Etapa 16)

El compuesto representado por la fórmula general (XVIII) se puede convertir en un compuesto representado por la fórmula general (XIX) eliminando el grupo protector terc-butoxicarbonilo por medio un método de desprotección que es bien conocido por un experto normal en la técnica. Los métodos de desprotección incluyen los que describen Greene and Wuts, en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3^a ed., 1999, por ejemplo.

De este modo, entre los compuestos representados por la fórmula general (I), se puede producir un compuesto en el que el sustituyente E es un bioisómero de un grupo carboxilo mediante un procedimiento tal que se prepara una amina intermedia para proporcionar un compuesto deseado utilizando un método conocido o una modificación del mismo, seguido del mismo método que el Esquema de reacción 1 o el Esquema de reacción 4. Los compuestos en los que el bioisómero anterior de un grupo carboxilo se puede convertir fácilmente a partir de un ácido carboxílico también se pueden producir a partir del compuesto (I-1) un método conocido o una modificación del mismo.

Los compuestos de la presente invención que están representados por la fórmula general (I) producidos por los métodos anteriores se aíslan y se purifican en forma de compuestos libres, sales de los mismos, hidratos o diversos solvatos (p.ej., solvato de etanol) o polimorfismos cristalinos de los mismos. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención se pueden producir mediante reacciones de formación de sales convencionales. El aislamiento y la purificación se realizan aplicando operaciones químicas que incluyen separación extractiva, cristalización y una variedad de técnicas cromatográficas fraccionarias.

Los derivados de 4-alquilimidazol de la presente invención tienen una acción antagónica del receptor EP4 superior, como se muestra más adelante en el Ejemplo de Ensayo 1. La "acción antagónica del receptor EP4" se refiere al bloqueo de la acción mediada por el receptor EP4 de la prostaglandina E2 (PGE2). Puesto que está mediada por el receptor EP4, PGE2 participa en respuestas inflamatorias (incluida una respuesta inflamatoria inmunitaria), relajación del músculo liso, activación del dolor, diferenciación de linfocitos, agrandamiento o proliferación de células mesangiales y secreción de moco gastrointestinal. Por lo tanto, los derivados de 4-alquilimidazol de la presente invención que tienen la acción antagónica del receptor EP4 son útiles como productos farmacéuticos específicamente destinados al tratamiento, a saber, terapia o prevención, de enfermedades asociadas con la acción de PGE2 mediada por el receptor EP4 y, en particular, dado que PGE2 está fuertemente implicada en respuestas inflamatorias (que incluyen una respuesta inflamatoria inmunitaria) y desencadenamiento del dolor, los derivados de

4-alquiniimidazol de la presente invención son más útiles como productos farmacéuticos específicamente destinados a la antiinflamación y/o el alivio del dolor de enfermedades asociadas con la acción de PGE2 mediada por el receptor EP4, por ejemplo, la antiinflamación y/o el alivio del dolor de enfermedades inflamatorias (incluyendo enfermedades inmunitarias) y enfermedades que implican diversos tipos de dolores. Adicionalmente, los derivados de 4-alquiniimidazol de la presente invención también son concretamente útiles como productos farmacéuticos destinados al tratamiento, a saber, terapia o prevención, de enfermedades inmunitarias que resultan de inflamaciones evocadas por la destrucción del tejido debida a la activación de células Th1 y/o Th17. Los compuestos que tienen la acción antagonista del receptor EP4 ejercerán efectos terapéuticos sobre las enfermedades inmunitarias anteriores ya que se ha verificado que una pluralidad de compuestos con diferentes esqueletos que tienen la acción antagonista del receptor EP4 es eficaz en modelos de EAE (encefalomielitis autoinmunitaria experimental) que son modelos animales para las enfermedades inmunitarias anteriores. Por lo tanto, se puede reconocer completamente por deducción que los derivados de 4-alquiniimidazol de la presente invención que tienen la acción antagonista del receptor EP4 superior también ejercerán efectos terapéuticos sobre las enfermedades inmunitarias anteriores. Además, a diferencia de los inhibidores de NSAID/COX, los derivados de 4-alquiniimidazol de la presente invención con su mecanismo de acción único no inhibirán la cascada del ácido araquidónico sino que bloquearán solo el sitio de acción de PGE2 y, por lo tanto, se espera que no muestren ninguno de los efectos secundarios que son característicos de los inhibidores de NSAID/COX.

Hasta ahora, se ha publicado un gran número de informes sobre la relación entre la acción de la PGE2 mediada por el receptor EP4 y una variedad de enfermedades. Entre las enfermedades asociadas con la acción de PGE2 mediada por el receptor EP4, las típicas son enfermedades que implican inflamaciones (enfermedades inflamatorias) o enfermedades que implican dolores desencadenados por inflamación (dolores inflamatorios) y sus ejemplos específicos incluyen: dolor artrítico (Documentos de referencia 1, 2, 3), reumatismo articular (Documentos de Referencia 2, 3), osteoartritis (Documento de Referencia 3), lumbago (Documento de Referencia 1), periartrosis escapulohumeral (Documento de Referencia 1), síndrome cervico-omo-braquial (Documento de Referencia 1), tendinitis (Documento de Referencia 4), tectitis (Documento de Referencia 4), esclerosis múltiple (Documentos de Referencia 2, 6), lupus eritematoso sistémico (Documento de Referencia 1), gota (Documento de Referencia 1), miositis/dermatomiositis múltiple (Documento de Referencia 1), síndrome de angitis (Documento de Referencia 1), espondilitis anquilosante (Documento de Referencia 1), nefritis aguda (Documento de Referencia 14), nefritis crónica (Documento de Referencia 14), colitis ulcerosa (Documento de Referencia 2), enfermedad de Crohn (Documento de Referencia 2), dermatitis atópica (Documento de Referencia 6), psoriasis (Documento de Referencia 6), dermatitis de contacto (Documento de Referencia 6), bursitis (Documento de Referencia 5), cistitis intersticial (Documento de Referencia 12), dolor de cabeza (Documento de Referencia 15) y arteriosclerosis (Documento de Referencia 1).

Entre las enfermedades anteriores, la esclerosis múltiple, la colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn, la dermatitis atópica, la psoriasis y la dermatitis de contacto son enfermedades inmunitarias que resultan de inflamaciones provocadas por la destrucción del tejido debido a la activación de las células Th1 y/o Th17 (es decir, enfermedades en las que están implicadas células Th1 y/o células Th17) (Documentos de Referencia 2, 6).

Entre las enfermedades asociadas con la acción de PGE2 mediada por el receptor EP4, son igualmente típicas las enfermedades que implican dolores desencadenados por la estimulación de nociceptores de nervio periférico (es decir, dolor nociceptivo) y los ejemplos específicos incluyen: dolor postoperatorio (Documento de Referencia 1), post-extracción dolor (Documento de Referencia 1), hinchazón/dolor después de un traumatismo (hematoma, esguince, contusión, quemadura) (Documento de Referencia 1), dolor canceroso (Documento de Referencia 1) y gingivitis (Documento de Referencia 1). Adicionalmente, las enfermedades asociadas con la acción de PGE2 mediada por el receptor EP4 también incluyen dolores neuropáticos que son enfermedades que implican un dolor desencadenado por un nervio dañado debido a una causa determinada (Documento de Referencia 7) y los ejemplos específicos pueden incluir: alodinia, dolor postherpético, fibromialgia, dolor o entumecimiento que acompañan a las complicaciones diabéticas, ciática, así como los dolores debidos a un accidente cerebrovascular o lesión de la médula espinal.

Otras enfermedades más asociadas con la acción de PGE2 mediada por el receptor EP4 incluyen: enfermedad de Alzheimer (Documento de Referencia 8), tumores malignos (Documento de Referencia 9) y sus metástasis (Documento de Referencia 10), aneurisma aórtico (Documento de Referencia 11), vejiga hiperactiva (Documento de Referencia 12), insuficiencia renal (Documento de Referencia 14), conducto arterioso permeable (Documento de Referencia 13), lesión pulmonar aguda/síndrome de dificultad respiratoria aguda (Documento de Referencia 16), retinopatía diabética (Documento de Referencia 17), degeneración macular relacionada con la edad (Documento de Referencia 17) y adherencias postoperatorias (Documento de Referencia 18). Sin embargo, debe observarse que las enfermedades asociadas con la acción de la PGE2 mediada por el receptor EP4 no están de ninguna manera limitadas a los ejemplos enumerados anteriormente.

Bibliografía de referencia

Documento de Referencia 1: Handbook on How to Select and Use NSAIDs, ed. por S. Sano, Yodosha
Documento de Referencia 2: Sakata D, et al, J Pharmacol Sci, 112, 1-5, 2010

- Documento de Referencia 3: Clark P, et al, J Pharmacol Exp Ther, 325, 425-434, 2008
 Documento de Referencia 4: Thampatty BP, et al, Gene, 386, 154-161, 2007
 Documento de Referencia 5: Petri M, et al. J Rheumatol 31, 1614-1620, 2004
 Documento de Referencia 6: Yao C, et al, Nature Medicine, 15, 633-640, 2009
 Documento de Referencia 7: St-Jacques B, et al, J Neurochem, 118, 841-854, 2011
 Documento de Referencia 8: Hoshino T, et al, J Neurochem, 120, 795-805, 2012
 Documento de Referencia 9: Katoh H, et al, Inflammation and Regeneration, 31, 316-324, 2011
 Documento de Referencia 10: Ma X, et al, Oncoimmunology, 2, e22647, 2013
 Documento de Referencia 11: Yokoyama U, et al, PloS One, 7, e36724, 2012
 Documento de Referencia 12: Chuang YC, et al, BJU Int, 106, 1782-1787, 2010
 Documento de Referencia 13: Wright DH, et al, Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 281, R1345-1360, 2001
 Documento de Referencia 14: WO2003/099857
 Documento de Referencia 15: Antonova M, et al. J Headache Pain 12, 551-559, 2011
 Documento de Referencia 16: Aso H, et al. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 302, L266-73, 2011
 Documento de Referencia 17: Yanni SE, et al. Invest Ophthalmol Vis Sci 50, 5479-5486, 2009
 Documento de Referencia 18: Zhang Y, et al. Blood 118, 5355-5364, 2011

Como se demuestra en los Ejemplos de Ensayo que se describirán más adelante, los derivados de 4-alquilimidazol de la presente invención mostraron un efecto analgésico superior al aumentar significativamente los umbrales de dolor en modelos de dolor inducidos por carragenina y modelos de artritis crónica inducida por coadyuvante y también suprimieron el dolor articular en modelos de dolor articular inducidos por ácido monoyodoacético.

Además, como se demuestra en los Ejemplos de Ensayo que se describirán más adelante, los derivados de 4-alquilimidazol de la presente invención mostraron un efecto antiinflamatorio superior en los modelos de inflamación inducida por carragenina y también mostraron un efecto antiinflamatorio superior en modelos de artritis crónica inducida por coadyuvante..

A partir de estos hechos, se puede observar que los derivados de 4-alquilimidazol de la presente invención tienen un efecto antiinflamatorio y/o analgésico superior en modelos de dolor inflamatorio agudo y/o crónico.

Por lo tanto, contra las enfermedades asociadas con la acción de PGE2 mediada por el receptor EP4, los compuestos de la presente invención son más preferidos como productos farmacéuticos específicamente destinados a la antiinflamación y/o alivio del dolor de enfermedades que implican inflamaciones (enfermedades inflamatorias) o enfermedades que implican dolores desencadenados por la inflamación (dolores inflamatorios); son aún más preferidos como productos farmacéuticos específicamente destinados a la antiinflamación y/o alivio del dolor de al menos una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en dolor artrítico, reumatismo articular, osteoartritis, lumbago, periartritis escapulohumeral, síndrome cervico-omo-braquial, tendinitis y tectitis.

Además, los derivados de 4-alquilimidazol de la presente invención que tienen una acción antagonista del receptor EP4 superior son útiles como antagonistas del receptor EP4 y también son útiles como productos farmacéuticos específicamente destinados al tratamiento de enfermedades inmunitarias que resultan de inflamaciones provocadas por la destrucción del tejido debido a la activación de células Th1 y/o células Th17 (es decir, enfermedades inmunitarias en las que están implicadas las células Th1 y/o las células Th17). En particular, son más preferidos como productos farmacéuticos que se utilizarán para el tratamiento de al menos una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en esclerosis múltiple, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, dermatitis atópica, psoriasis y dermatitis de contacto, y son incluso más preferidos como productos farmacéuticos específicamente destinados al tratamiento de la esclerosis múltiple.

Los productos farmacéuticos que comprenden los derivados de 4-alquilimidazol de la presente invención se administran sistémica o tópicamente por vía oral o parenteral, por ejemplo, transdérmica, transnasal, transtraqueal, transpulmonar, oftálmica, intravenosa, hipodérmica e intrarrectal. Las formas de dosificación pueden seleccionarse según corresponda para la vía de administración e incluyen, por ejemplo, comprimidos, trociscos, comprimidos sublinguales, comprimidos recubiertos de azúcar, cápsulas, píldoras, polvos, gránulos, líquidos, emulsiones, cremas, ungüentos, lociones, gelatinas, suspensiones, jarabes, gotas para los ojos, gotas nasales, inhalantes, supositorios e inyectables. Además, los productos farmacéuticos que comprenden los derivados de 4-alquilimidazol de la presente invención pueden contener portadores farmacológicamente aceptables, a saber, excipientes, y dependiendo de la necesidad, pueden contener adicionalmente una variedad de aditivos comúnmente utilizados que incluyen aglutinantes, disgregantes, agentes de recubrimiento, lubricantes, antisépticos, agentes humectantes, emulsionantes, estabilizadores, conservantes, agentes colorantes, edulcorantes y solubilizantes; tales productos farmacéuticos se pueden preparar de acuerdo con métodos convencionales en la técnica.

La dosificación de los productos farmacéuticos que comprenden los derivados de 4-alquilimidazol de la presente invención se puede determinar según sea apropiado para diversas afecciones incluyendo el sujeto al que se administran, la vía de administración y los síntomas que se vayan a controlar; por ejemplo, en el caso de la

administración oral a un paciente adulto, una sola dosis del presente compuesto como ingrediente activo usualmente es suficiente para estar en el intervalo de aproximadamente 0,01-1000 mg, preferiblemente en el intervalo de 0,1-400 mg, y se prefiere una dosis de una a tres veces al día.

5 Ejemplos

Los ejemplos y los Ejemplos de Ensayo se proporcionan a continuación para describir las características de la presente invención de una manera más específica. Los materiales, las cantidades en que se utilizaron, sus proporciones y los detalles y procedimientos del procesamiento se pueden variar según corresponda. Por lo tanto, no se debe interpretar de ninguna manera que el alcance de la presente invención esté limitado por los ejemplos específicos expuestos a continuación.

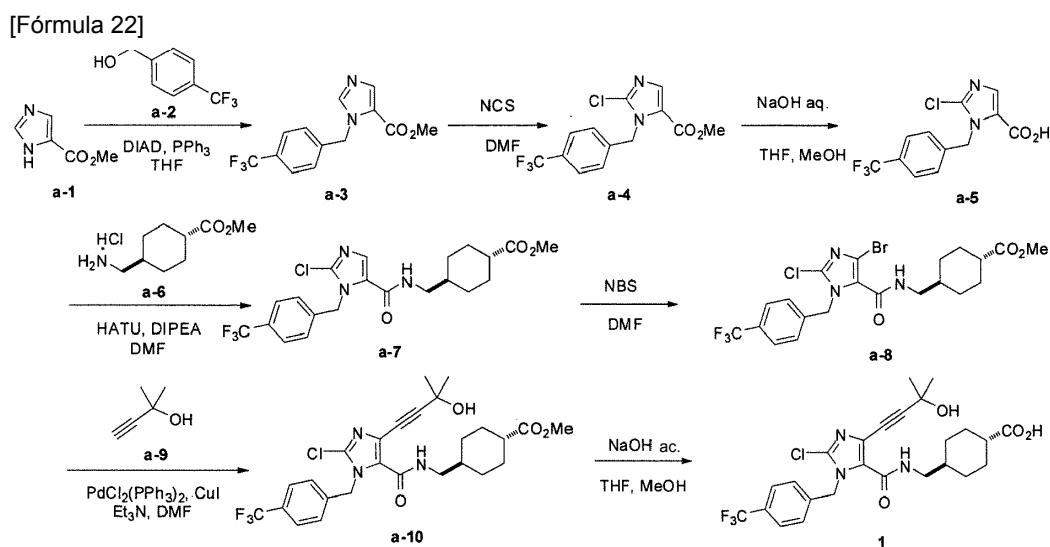
Obsérvese que los espectros de RMN H^1 que se muestran a continuación se midieron con el espectrómetro Modelo JNM-ECA400 (400 MHz, JEOL Ltd.) utilizando deuterocloroformo ($CDCl_3$), deuterometanol (CD_3OD) o dimetilsulfóxido deuterado ($DMSO-d_6$) como disolvente, y tetrametilsilano (TMS) como patrón interno. Los desplazamientos químicos medidos se indican mediante valores δ en ppm y valores J (constante de acoplamiento) en Hz. Las abreviaturas s, d, t, q, m y br representan singlete, doblete, triplete, cuarteto, multiplete y ancho, respectivamente. Para la medición de los espectros de masas (ionización por electropulverización: ESI-MS), se utilizó Exactive fabricado por Thermo Fisher Scientific K. K.

Ejemplo 1

Ácido trans-4-({2-cloro-4-(3-hidroxi-3-metil-1-butin-1-il)-1-[4-(trifluorometil)bencil]-1H-imidazol-5-carboxamido}metil)ciclohexanocarboxílico (Compuesto 1)

25

El compuesto 1 se produjo de acuerdo con el esquema de reacción representado a continuación:



(1) A una solución de 4-imidazolcarboxilato de metilo (a-1) (5,0 g, 39 mmoles) en tetrahydrofurano (THF) (100 mL), se le añadieron alcohol p-trifluorometilbencilico (a-2) (6,5 mL, 48 mmoles) y trifenilfosfina (PPh_3) (12 g, 47 mmoles) y después de añadir una solución de tolueno (25 mL, 48 mmoles) de 1,9 moles/L de azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) gota a gota, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de separar mediante destilación los disolventes a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 50:50-0:100) y se purificó de nuevo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 90:10-50:50) para proporcionar 1-[4-(trifluorometil)bencil]-1H-imidazol-5-carboxilato de metilo (a-3) (cantidad, 7,7 g, rendimiento, 69%).

(2) A una solución del compuesto (a-3) anterior (7,7 g, 27 mmoles) en N,N-dimetilformamida (DMF) (54 mL), se le añadió N-clorosuccinimida (NCS) (3,6 g, 27 mmoles) y la mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción, se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y, después de la extracción con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada. Después de secar la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, los disolventes se separaron mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 90:10 - 50:50) para proporcionar 2-cloro-1-[4-(trifluorometil)bencil]-1H-imidazol-5-carboxilato de metilo (a-4) (cantidad, 3,7 g, rendimiento, 43%).

45

(3) A una solución del compuesto (a-4) anterior (3,72 g, 11,7 mmoles) en una mezcla disolvente de THF (80 mL) y metanol (80 mL), se le añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio (14,6 mL, 58,4 mmoles) de 4 moles/L y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla de reacción, se le añadieron 6 moles/L de ácido clorhídrico para ajustar el pH a 5 o inferior y la extracción se realizó con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y los disolventes se separaron mediante destilación a presión reducida para proporcionar ácido 2-cloro-1-[4-(trifluorometil)encil]-1H-imidazol-5-carboxílico (a-5) (cantidad, 3,50 g; rendimiento, 98%).

(4) A una solución del compuesto (a-5) anterior (0,390 g, 1,28 mmoles) en DMF (3,9 mL), se le añadieron hidrocloreto de trans-4-aminometilciclohexanocarboxilato de metilo (a-6) (0,293 g, 1,41 mmoles), N,N-diisopropiletilamina (DIPEA) (0,543 mL, 3,20 mmoles) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) (0,535 g, 1,41 mmoles) y la mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la extracción se realizó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los disolventes se separaron mediante destilación a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 50:50 - 0:100) para proporcionar trans-4-({2-cloro-1-[4-(trifluorometil)encil]-H-imidazol-5-carboxamido}metil)ciclohexanocarboxilato (a-7) (cantidad, 0,516 g, rendimiento, 88%).

(5) A una solución del compuesto (a-7) anterior (0,516 g, 1,23 mmoles) en DMF (4 mL), se añadió N-bromosuccinimida (NBS) (0,261 g, 1,47 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a 60°C por 6 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la extracción se realizó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los disolventes se separaron mediante destilación a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 70:30 - 30:70) para proporcionar trans-4-({4-bromo-2-cloro-1-[4-(trifluorometil)encil]-1H-imidazol-5-carboxamido}metil)ciclohexanocarboxilato de metilo (a-8) (cantidad, 0,536 g, rendimiento, 82%).

(6) A una solución del compuesto (a-8) anterior (0,476 g, 0,888 mmoles) en DMF (7,5 mL), se le añadieron 2-metil-3-butin-2-ol (a-9) (0,260 mL, 2,66 mmoles) y trietilamina (2,5 mL). La mezcla resultante en solución se desgasificó y, después de añadir diclorobis(trifenilfosfina)paladio (0,0311 g, 0,0444 mmoles) y yoduro de cobre (0,0169 g, 0,0887 mmoles), la mezcla se agitó durante la noche a 60°C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después de añadir una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, se realizó la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y los disolventes se separaron mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 50:50 - 0:100) para proporcionar trans-4-({2-cloro-4-(3-hidroxi-3-metil-1)-butin-1-il)-1-[4-(trifluorometil)encil]-1H-imidazol-5-carboxamido}metil)ciclohexanocarboxilato de metilo (a-10) (cantidad, 0,442 g, rendimiento, 92%).

(7) A una solución del compuesto (a-10) anterior (68 mg, 0,13 mmoles) en una mezcla disolvente de THF (0,70 mL) y metanol (0,70 mL), se le añadió una solución acuosa (0,70 mL, 1,4 mmoles) de hidróxido de sodio de 2 moles/L y la mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico de 2 moles/L y después de la extracción con cloroformo, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los disolventes se separaron mediante destilación a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 98:2 - 90:10) para proporcionar ácido trans-4-({2-cloro-4-(3-hidroxi)3-metil-1-butin-1-il)-1-[4-(trifluorometil)encil]-1H-imidazol-5-carboxamido}metil)ciclohexanocarboxílico (Compuesto 1) (cantidad, 59 mg; rendimiento, 90%). La fórmula estructural del Compuesto 1 y los datos sobre sus propiedades se mostrarán más adelante en la Tabla 1.

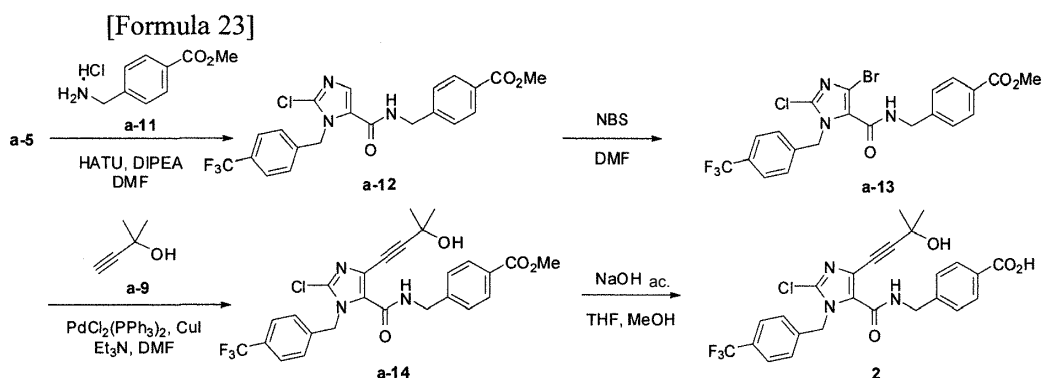
(8) De la misma manera, se produjeron los Compuestos 15-17, 23, 24, 26, 27, 29-34, 36, 38 y 39 también enumerados más adelante en la Tabla 1 a partir de las sustancias de partida correspondientes respectivamente. Las fórmulas estructurales de estos compuestos y los datos sobre sus propiedades se mostrarán más adelante en la Tabla 1.

Ejemplo 2

Ácido 4-({2-cloro-4-(3-hidroxi-3-metil-1-butin-1-il)-1-[4-(trifluorometil)encil]-1H-imidazol-5-carboxamido}metil)benzoico (Compuesto 2)

El compuesto 2 se produjo de acuerdo con el esquema de reacción representado a continuación:

[Fórmula 23]



(1) A una solución en DMF (87 mL) del compuesto (a-5) (8,7 g, 29 mmoles) según se obtuvo en el Ejemplo 1, se le añadieron hidrocloreto de p-(aminometil)benzoato de metilo (a-11) (6,9 g, 34 mmoles), DIPEA (12 mL, 71 mmoles) y HATU (12 g, 31 mmoles) y la mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción y después de la extracción con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada. Después de secar la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, los disolventes se separaron mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 50:50 - 0:100) para proporcionar 4-({2-cloro-1-[4-(trifluorometil)bencil]-1H-imidazol-5-carboxamido}metil)benzoato de metilo (a-12) (cantidad, 11 g, rendimiento, 85%).

(2) A una solución del compuesto (a-12) anterior (56 mg, 0,12 mmoles) en DMF (0,6 mL), se le añadió NBS (24 mg, 0,14 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una hora, a continuación se agitó a 60°C durante 3 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió agua y, después de la extracción con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada. Después de secar la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, los disolventes se separaron mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 90:10 - 50:50) para proporcionar 4-({4-bromo-2-cloro-1-[4-(trifluorometil)bencil]-1H-imidazol-5-carboxamido}metil)benzoato de metilo (a-13) (cantidad, 44 mg, rendimiento, 66%).

(3) A una solución del compuesto (a-13) anterior (6,9 g, 13 mmoles) en DMF (100 mL), se le añadieron 2-metil-3-butin-2-ol (a-9) (3,8 mL, 39 mmoles) y trietilamina (34 mL). La mezcla resultante en solución se desgasificó y, después de añadir diclorobis(trifenilfosfina)paladio (0,45 g, 0,65 mmoles) y yoduro de cobre (0,25 g, 1,3 mmoles), la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después de añadir una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, se realizó la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y los disolventes se separaron mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 70:30 - 0:100) para proporcionar 4-({2-cloro-4-(3-hidroxi-3-metil-1-butina)-1-il)-1-[4-(trifluorometil)bencil]-1H-imidazol-5-carboxamido}metil)benzoato de metilo (a-14) (cantidad, 4,5 g, rendimiento, 65%).

(4) A una solución del compuesto (a-14) anterior (31 mg, 0,058 mmoles) en una mezcla disolvente de THF (0,3 mL) y metanol (0,3 mL), se le añadió una solución acuosa (87 µL, 0,17 mmoles) de hidróxido de sodio de 2 moles/L y la mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico de 2 moles/L y después de la extracción con cloroformo, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los disolventes se separaron mediante destilación a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 98:2 - 80:20) para proporcionar ácido 4-({2-cloro-4-(3-hidroxi-3-metil-1-butina)-1-il)-1-[4-(trifluorometil)bencil]-1H-imidazol-5-carboxamido}metil)benzoico (Compuesto 2) (cantidad, 19 mg, rendimiento, 70%). La fórmula estructural del Compuesto 2 y los datos sobre sus propiedades se mostrarán más adelante en la Tabla 1.

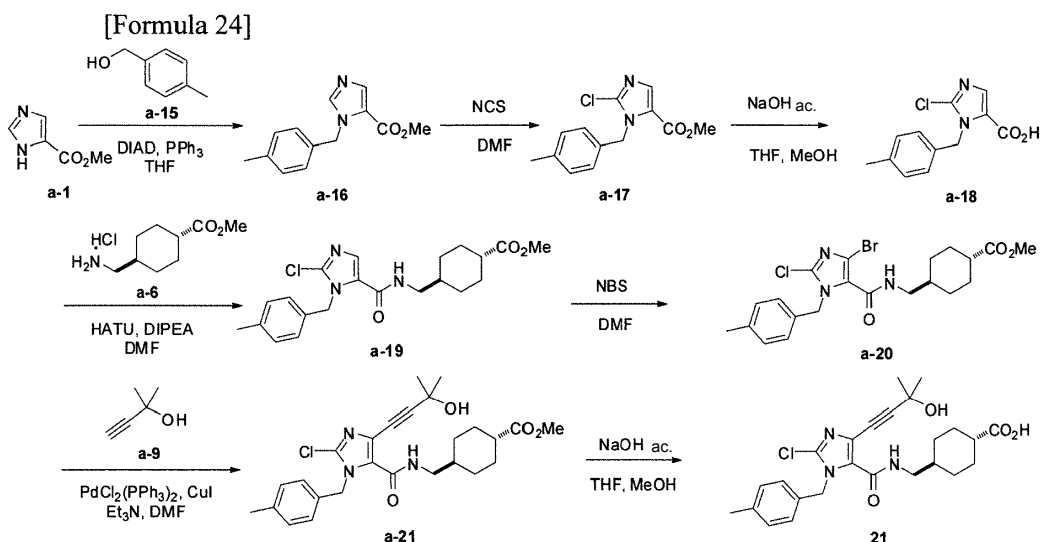
(5) De la misma manera, se produjeron los Compuestos 3-5 y 44 también enumerados más adelante en la Tabla 1 a partir de las sustancias de partida correspondientes respectivamente. Las fórmulas estructurales de estos compuestos y los datos sobre sus propiedades se mostrarán más adelante en la Tabla 1.

Ejemplo 3

Ácido trans-4-{{2-cloro-4-(3-hidroxi-3-metil-1-butina)-1-il)-1-(4-metilbencil)-1H-imidazol-5-carboxamido}metil}ciclohexanocarboxílico (Compuesto 21)

El compuesto 21 se produjo de acuerdo con el esquema de reacción representado a continuación:

[Fórmula 24]



- (1) A una solución de 4-imidazolcarboxilato de metilo (a-1) (3,0 g, 24 mmoles) en THF (60 mL), se le añadieron alcohol p-metilbencílico (a-15) (2,9 g, 24 mmoles) y PPh₃ (16 g, 60 mmoles) y después de añadir una solución en tolueno (32 mL, 60 mmoles) de DIAD de 1,9 moles/L gota a gota, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Después de destilar los disolventes a presión reducida, la purificación se realizó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 1:1) para proporcionar 1-(4-metilbencil)-1H-imidazol-5-carboxilato de metilo (a-16) (cantidad, 4,3 g, rendimiento, 78%).
- (2) A una solución del compuesto (a-16) anterior (4,3 g, 19 mmoles) en DMF (90 mL), se le añadió NCS (2,7 g, 21 mmoles) y la mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción, se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y, después de la extracción con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada. Después de secar la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, los disolventes se separaron mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 1:1) para proporcionar 2-cloro-1-(4-metilbencil)-1H-imidazol-5-carboxilato de metilo (a-17) (cantidad, 2,3 g; rendimiento, 46%).
- (3) A una solución del compuesto (a-17) anterior (0,54 g, 2,0 mmoles) en una mezcla disolvente de THF (5 mL) y metanol (5 mL), se le añadió una solución acuosa (3,1 mL, 6,1 mmoles) de hidróxido de sodio de 2 moles/L y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió ácido clorhídrico de 1 mol/L para ajustar el pH a 5 o menos y los sólidos que precipitaron se recuperaron por filtración para proporcionar ácido 2-cloro-1-(4-metilbencil)-1H-imidazol-5-carboxílico (a-18) (cantidad, 0,42 g, rendimiento, 81%).
- (4) A una solución del compuesto (a-18) anterior (0,42 g, 1,7 mmoles) en DMF (15 mL), se le añadieron hidrocloreuro de trans-4-aminometilciclohexanocarboxilato de metilo (a-6) (0,45 g, 2,2 mmoles), DIPEA (0,89 mL, 5,0 mmoles) y HATU (0,82 g, 2,2 mmoles) y la mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la extracción se realizó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los disolventes se separaron mediante destilación a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 1:1) para proporcionar trans-4-[[2-cloro-1-(4-metilbencil)-1H-imidazol-5-carboxamido]metil]ciclohexanocarboxilato de metilo (a-19) (cantidad, 0,56 g, rendimiento, 83%).
- (5) A una solución del compuesto (a-19) anterior (0,55 g, 1,4 mmoles) en DMF (5 mL), se le añadió NBS (0,32 g, 1,8 mmoles) y la mezcla resultante se agitó durante la noche a 60°C. A la mezcla de reacción, se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se realizó la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los disolventes se separaron mediante destilación a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 3:1) para proporcionar trans-4-[[4-bromo-2-cloro-1-(4-metilbencil)-1H-imidazol-5-carboxamido]metil]ciclohexanocarboxilato de metilo (a-20) (cantidad, 0,44 g, rendimiento, 66%).
- (6) A una solución del compuesto (a-20) anterior (0,18 g, 0,38 mmoles) en DMF (1 mL), se le añadieron 2-metil-3-butin-2-ol (a-9) (56 µL, 0,57 mmoles) y trietilamina (0,27 mL). La mezcla en solución se desgasificó y, después de añadir diclorobis(trifenilfosfina)paladio (13 mg, 0,019 mmoles) y yoduro de cobre (3,6 mg, 0,019 mmoles), la mezcla resultante se agitó a 50°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después de añadir una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, se realizó la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y los disolventes se separaron mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de

sílice (n-hexano:acetato de etilo = 1:1) para proporcionar trans-4-[[2-cloro-4-(3-hidroxi-3-metil-1-butin-1-il)-1-(4-metilbencil)-1H-imidazol-5-carboxamido]metil]ciclohexanocarboxilato de metilo (a-21) (cantidad, 0,097 g, rendimiento, 53%).

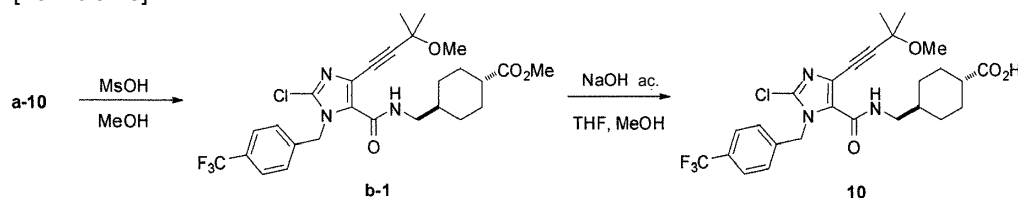
(7) A una solución del compuesto (a-21) anterior (97 mg, 0,20 mmoles) en una mezcla disolvente de THF (1 mL) y metanol (1 mL), se le añadió una solución acuosa (1 mL, 2,0 mmoles) de hidróxido de sodio de 2 moles/L y la mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico de 1 mol/L y después de la extracción con cloroformo, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los disolventes se separaron mediante destilación a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 10:1) para proporcionar ácido trans-4-[[2-cloro-4-(3-hidroxi-3-metil-1-butin-1-il)-1-(4-metilbencil)-1H-imidazol-5-carboxamido]metil]ciclohexanocarboxílico (Compuesto 21) (cantidad, 81 mg, rendimiento, 86%). La fórmula estructural del Compuesto 21 y los datos sobre sus propiedades se mostrarán más adelante en la Tabla 1.

Ejemplo 4

Ácido trans-4-((2-cloro-4-(3-metoxi-3-metil-1-butin-1-il)-1-[4-(trifluorometil)bencil]-1H-imidazol-5-carboxamido)metil)ciclohexanocarboxílico (Compuesto 10) El compuesto 10 se produjo de acuerdo con el esquema de reacción representado a continuación:

: 2-

[Fórmula 25]



(1) A una solución en metanol (1,6 mL) del compuesto (a-10) (81 mg, 0,15 mmoles) según se obtuvo en el Ejemplo 1, se le añadió ácido metanosulfónico (MsOH) (10 μ L, 0,15 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La extracción se realizó con acetato de etilo y después de secar la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, los disolventes se separaron mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 90:10 - 30:70) para proporcionar trans-4-((2-cloro-4-(3-metoxi-3-metil-1-butin-1-il)-1-[4-(trifluorometil)bencil]-1H-imidazol-5-carboxamido)metil)ciclohexanocarboxilato de metilo (b-1) (cantidad, 70 mg, rendimiento, 84%).

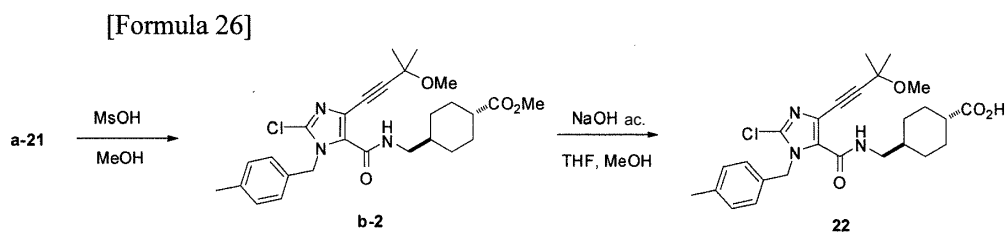
(2) A una solución del compuesto (b-1) anterior (70 mg, 0,13 mmoles) en una mezcla disolvente de THF (1 mL) y metanol (1 mL), se le añadió una solución acuosa (0,19 mL, 0,38 mmoles) de hidróxido de sodio de 2 moles/L y la mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico de 2 moles/L y después de la extracción con cloroformo, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los disolventes se separaron mediante destilación a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 98:2 - 90:10) para proporcionar ácido trans-4-((2-cloro-4-(3-metoxi-3-metil-1-butin-1-il)-1-[4-(trifluorometil)bencil]-1H-imidazol-5-carboxamido)metil)ciclohexanocarboxílico (Compuesto 10) (cantidad, 60 mg, rendimiento, 88%) La fórmula estructural del Compuesto 10 y los datos sobre sus propiedades se mostrarán más adelante en la Tabla 1.

(3) De la misma manera, los Compuestos 11-13, 25, 28, 35, 37, 40, 41, 43, 45, 66 y 69 también enumerados más adelante en la Tabla 1 se produjeron a partir de las sustancias de partida correspondientes respectivamente. Las fórmulas estructurales de estos compuestos y los datos sobre sus propiedades se mostrarán más adelante en la Tabla 1.

Ejemplo 5

Ácido trans-4-((2-cloro-4-(3-metoxi-3-metil-1-butin-1-il)-1-(4-metilbencil)-1H-imidazol-5-carboxamido)metil)ciclohexanocarboxílico (Compuesto 22)

El compuesto 22 se produjo de acuerdo con el esquema de reacción representado a continuación:



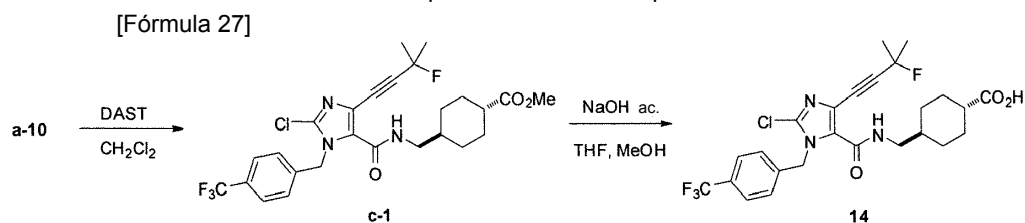
(1) A una solución en metanol (76 mL) del compuesto (a-21) (3,7 g, 7,61 mmoles) según se obtuvo en el Ejemplo 3, se le añadió MsOH (2,5 mL, 38 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La extracción se realizó con acetato de etilo y después de secar la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, los disolventes se separaron mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 1:1) para proporcionar trans-4-[[2-cloro-4-(3-metoxi-3-metil-1-butin-1-il)-1-(4-metilbencil)-1H-imidazol-5-carboxamido]metil]ciclohexanocarboxilato de metilo (b-2) (cantidad, 2,8 mg, rendimiento, 74%).

(2) A una solución del compuesto (b-2) anterior (23 mg, 0,047 mmoles) en una mezcla disolvente de THF (0,2 mL) y metanol (0,2 mL), se le añadió una solución acuosa (0,11 mL, 0,47 mmoles) de hidróxido de sodio de 4 moles/L y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico de 2 moles/L y después de la extracción con cloroformo, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los disolventes se separaron mediante destilación a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 4:1) para proporcionar ácido trans-4-[[2-cloro-4-(3-metoxi-3-metil-1-butin-1-il)-1-(4-metilbencil)-1H-imidazol-5-carboxamido]metil]ciclohexanocarboxílico (Compuesto 22) (cantidad, 18 mg, rendimiento, 77%). La fórmula estructural del Compuesto 22 y los datos sobre sus propiedades se mostrarán más adelante en la Tabla 1.

Ejemplo 6

Ácido trans-4-((2-Cloro-4-(3-fluoro-3-metil-1-butin-1-il)-1-[4-(trifluorometil)bencil]-1H-imidazol-5-carboxamido)metil) ciclohexanocarboxílico (Compuesto 14)

El compuesto 14 se produjo de acuerdo con el esquema de reacción representado a continuación:

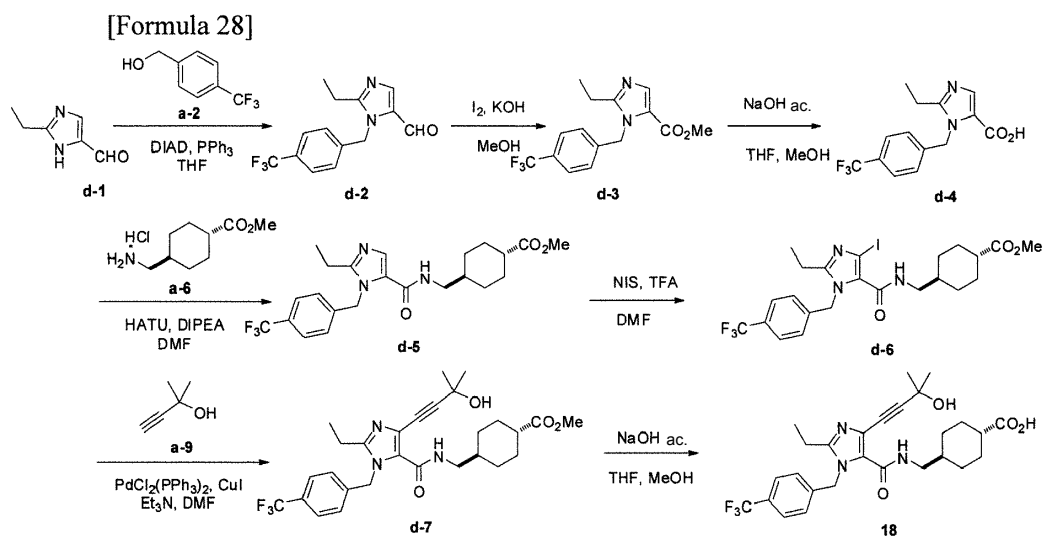


(1) Una solución en diclorometano (1,9 mL) del compuesto (a-10) (100 mg, 0,185 mmoles) según se obtuvo en el Ejemplo 1 se enfrió a 0°C. A la solución enfriada, se le añadió trifluoruro de (dietilamino)azufre (DAST) (29 µl, 0,22 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 3 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y, después de la extracción con cloroformo, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los disolventes se separaron mediante destilación a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 70:30 - 0:100) para proporcionar trans-4-[[2-cloro-4-(3-fluoro-3-metil-1-butin-1-il)-1-[4-(trifluorometil)bencil]-1H-imidazol-5-carboxamido]metil]ciclohexanocarboxilato de metilo (c-1) (cantidad, 68 mg, rendimiento, 68%). (2) El compuesto (c-1) anterior se hidrolizó mediante el mismo método que en el Ejemplo 1(7) para proporcionar ácido trans-4-[[2-cloro-4-(3-fluoro-3-metil-1-butin-1-il)-1-[4-(trifluorometil)bencil]-1H-imidazol-5-carboxamido]metil]ciclohexanocarboxílico (Compuesto 14). La fórmula estructural del Compuesto 14 y los datos sobre sus propiedades se mostrarán más adelante en la Tabla 1.

Ejemplo 7

Ácido trans-4-((2-etil-4-(3-hidroxi-3-metil-1-butin-1-il)-1-[4-(trifluorometil)bencil]-1H-imidazol-5-carboxamido)metil) ciclohexanocarboxílico (Compuesto 18)

El compuesto 18 se produjo de acuerdo con el esquema de reacción representado a continuación:



- 5 (1) A una solución de 2-etil-1H-imidazol-5-carbaldehído (d-1) (1,0 g, 8,1 mmoles) en THF (80 mL), alcohol 4-trifluorometilbencilico (a-2) (1,56 g, 8,87 mmol) y PPh₃ (2,5 g, 9,7 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a 0°C. A la mezcla de reacción, se le añadió una solución en tolueno (5,1 mL, 9,7 mmoles) de DIAD de 1,9 moles/L y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. Los disolventes se separaron mediante destilación a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 60:40 - 0:100) para proporcionar 2-etil-1-[4-(trifluorometil)bencil]-1H-imidazol-5-carbaldehído (d-2) en forma de un producto bruto. A una solución del compuesto (d-2) anterior en metanol (5,6 mL), se le añadieron una solución de yodo (4,10 g, 16 mmoles) en metanol (60 mL) y una solución de hidróxido de potasio (1,80 g, 32 mmoles) en metanol (41 mL) a 0°C y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió ácido clorhídrico de 1 mol/L para ajustar el pH a aproximadamente 5 y después de añadir una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio, se realizó la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y los disolventes se separaron mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 60:40 - 0:100) para proporcionar 2-etil-1-[4-(trifluorometil)bencil]-1H-imidazol-5-carboxilato de metilo (d-3) (cantidad, 780 mg, rendimiento, 31% (en 2 etapas)).
- 10 (2) A una solución del compuesto (d-3) anterior (250 mg, 0,801 mmoles) en una mezcla disolvente de THF (4,0 mL) y metanol (4,0 mL), se le añadió una solución acuosa (2,0 mL, 8,0 mmoles) de hidróxido de sodio de 4 moles/L y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico de 1 mol/L y los disolventes se separaron mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 99:1 - 80:20) para proporcionar ácido 2-etil-1-[4-(trifluorometil)bencil]-1H-imidazol-5-carboxílico (d-4) en forma de un producto bruto. A una solución del compuesto (d-4) anterior en DMF (9,4 mL), se le añadieron sucesivamente hidrocloreto de metil trans-4-aminometilciclohexanocarboxilato (a-6) (270 mg, 1,30 mmoles), HATU (390 mg, 0,103 mmoles) y DIPEA (0,410 mL, 2,35 mmoles) y la mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción, se le añadió una solución saturada de cloruro de amonio y la extracción se realizó con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los disolventes se separaron mediante destilación a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 99:1 - 70:30) y se purificó de nuevo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH) (acetato de etilo = 60:40 - 0:100) para proporcionar trans-4-({2-etil-1-[4-(trifluorometil)bencil]-1H-imidazol-5-carboxamido}metil)ciclohexanocarboxilato de metilo (d-5) (cantidad, 240 mg, rendimiento, 57% (en 2 etapas)).
- 20 (3) A una solución del compuesto (d-5) anterior (50 mg, 0,11 mmoles) en DMF (0,60 mL), se le añadieron N-yodosuccinimida (NIS) (75 mg, 0,33 mmoles) y ácido trifluoroacético (TFA) (0,055 mL) y la mezcla resultante se agitó a 100°C durante 15 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio, y se sometió a extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y los disolventes se separaron mediante destilación a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 99:1 - 70:30) y se purificó nuevamente mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH) (n-hexano:acetato de etilo = 60:40 - 0:100) para proporcionar trans-4-({2-etil-4-yodo-1-[4-(trifluorometil)bencil]-1H-imidazol-5-carboxamido}metil)ciclohexanocarboxilato de metilo (d-6) (cantidad, 40 mg, rendimiento, 63%).
- 30 (4) A una solución del compuesto (d-6) anterior (73 mg, 0,13 mmoles) en DMF (1,3 mL), se le añadieron 2-metil-3-butin-2-ol (a-9) (0,037 mL, 0,38 mmoles), trietilamina (0,43 mL), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (4,4 mg, 6,3 μmoles) y yoduro de cobre (2,4 mg, 0,013 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 16

horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después de añadir una solución saturada de cloruro de amonio, se realizó la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y, después de destilar los disolventes a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH) (n-hexano:acetato de etilo = 80:20 - 0:100) para proporcionar

trans-4-({2-etil-4-(3-hidroxi-3-metil-1-butin-1-il)-1-[4-(trifluorometil)bencil]-1H-imidazol-5-carboxamido}metil)ciclohexanocarboxilato de metilo (d-7) (cantidad, 69 mg, rendimiento, 100%).

(5) A una solución del compuesto (d-7) anterior (22 mg, 0.040 mmoles) en una mezcla disolvente de THF (0.20 mL) y metanol (0.20 mL), se le añadió una solución acuosa (0,10 mL, 0,41 mmoles) de hidróxido de sodio de 4 moles/L y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió de ácido clorhídrico de 1 mol/L para la neutralización y, después de la extracción con cloroformo, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los disolventes se separaron mediante destilación a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 99:1 - 70:30) para proporcionar ácido trans-4-({2-etil-4-(3-hidroxi) 3-metil-1-butin-1-il)-1-[4-(trifluorometil)bencil]-1H-imidazol-5-carboxamido}metil)ciclohexanocarboxílico (Compuesto 18) (cantidad, 21 mg; rendimiento, 98%)

Utilizando el Compuesto 18, se aplicó el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo 4 para producir el Compuesto 19.

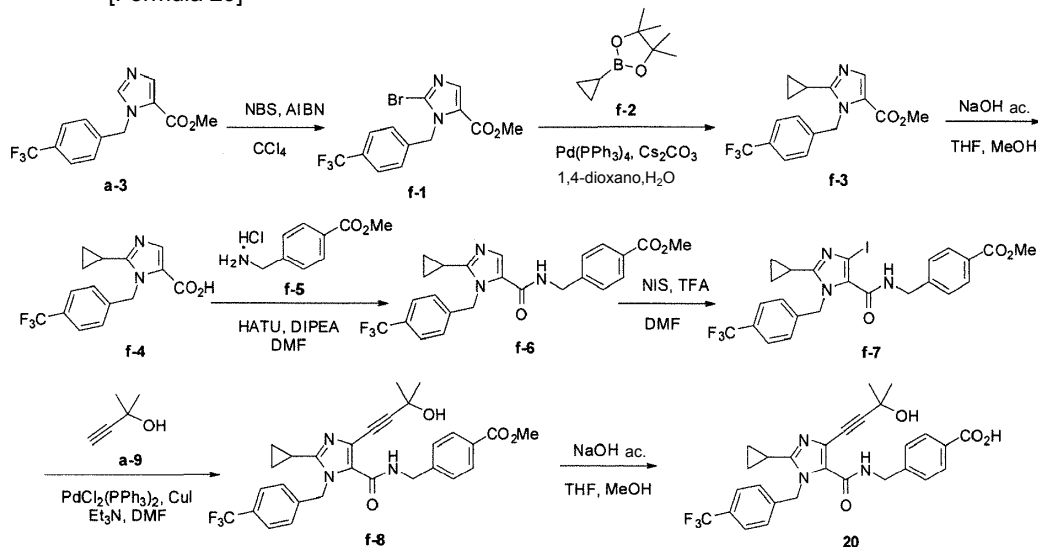
Las fórmulas estructurales de estos Compuestos 18 y 19 y los datos sobre sus propiedades se mostrarán más adelante en la Tabla 1.

Ejemplo 8

Ácido 4-({2-ciclopropil-4-(3-hidroxi-3-metil-1-butin-1-il)-1-[4-(trifluorometil)bencil]-1H-imidazol-carboxamido}metil)benzoico (Compuesto 20)

El compuesto 20 se produjo de acuerdo con el esquema de reacción representado a continuación:

[Fórmula 29]



(1) A una solución en tetracloruro de carbono (18,3 mL) del compuesto (a-3) (1,83 g, 6,45 mmoles) según se obtuvo mediante el método del Ejemplo 1, se le añadieron NBS (2,30 g, 12,9 mmoles) y 2,2'-azobis(isobutironitrilo) (AIBN) (53 mg, 0,323 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después de añadir una solución acuosa saturada de hidrógenosulfito de sodio, se realizó la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los disolventes se separaron mediante destilación a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 2:1) para proporcionar 2-bromo-1-[4-(trifluorometil)bencil]-1H-imidazol-5-carboxilato de metilo (f-1) (cantidad, 1,48 g, rendimiento, 63%).

(2) A una solución del compuesto (f-1) anterior (741 mg, 2,04 mmoles) en una mezcla de disolvente de 1,4-dioxano (1,0 mL) y agua (0,10 mL), se le añadió éster de pinacol de ácido ciclopropilborónico (f-2) (0,559 mL, 3,06 mmoles) y la mezcla resultante se desgaseificó. A la mezcla de reacción, se le añadieron tetrakis(trifenilfosfina)paladio (236 mg, 0,204 mmoles) y carbonato de cesio (2,00 g, 6,12 mmoles) y la mezcla resultante se agitó durante la noche a 100°C. A la mezcla de reacción, se le añadió agua y la extracción se realizó con acetato de etilo, seguido de secado sobre sulfato de sodio anhidro. Los disolventes se separaron

mediante destilación a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 1:1) para proporcionar 2-ciclopropil-1-[4-(trifluorometil)bencil]-1H-imidazol-5-carboxilato de metilo (f-3) (cantidad, 80,5 mg, rendimiento, 12%).

(3) A una solución del compuesto (f-3) anterior (142 mg, 2,04 mmoles) en una mezcla disolvente de THF (1 mL) y metanol (1 mL), se le añadió una solución acuosa (1,10 mL, 4,38 mmoles) de hidróxido de sodio de 4 moles/L y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió ácido clorhídrico de 1 mol/L para la neutralización y la extracción se realizó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los disolventes se separaron mediante destilación a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 10:1) para proporcionar ácido 2-ciclopropil-1-[4-(trifluorometil)bencil]-1H-imidazol-5-carboxílico (f-4) (cantidad, 153 mg, rendimiento, 100%).

(4) A una solución del compuesto (f-4) anterior (136 mg, 0,438 mmoles) en DMF (4.4 mL), se le añadieron hidrocloreto de 4-aminometilbenzoato de metilo (f-5) (106 mg, 0,526 mmoles), DIPEA (0,191 mL, 1,10 mmoles) y HATU (183 mg, 0,482 mmoles) y la mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción, se le añadió agua y, después de la extracción con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y los disolventes se separaron mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 10:1) para proporcionar 4-((2-ciclopropil-1-[4-(trifluorometil)bencil]-1H-imidazol-5-carboxamido)metil)benzoato de metilo (f-6) (cantidad, 178 mg, rendimiento, 89%).

(5) A una solución del compuesto (f-6) anterior (50 mg, 0,11 mmoles) en DMF (1,1 mL), se le añadieron N-yodosuccinimida (74 mg, 0,33 mmoles) y TFA (0,11 mL) y la mezcla resultante se agitó durante la noche a 100°C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después de añadir una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se realizó la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los disolventes se separaron mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 10:1) para proporcionar 4-((2-ciclopropil-4-yodo-1-[4-(trifluorometil)bencil]-1H-imidazol-5-carboxamido)metil)benzoato de metilo (f-7) (cantidad, 38 mg, rendimiento, 59%).

(6) A una solución del compuesto (f-7) anterior (35 mg, 0,060 mmoles) en DMF (1,0 mL), se le añadieron 2-metil-3-butin-2-ol (a-9) (0,018 mL, 0,18 mmoles) y trietilamina (0,35 mL). La mezcla de reacción se desgasificó y se añadieron diclorobis(trifenilfosfina)paladio (2,1 mg, 3,0 µmoles) y yoduro de cobre (1,1 mg, 6,0 µmoles), seguido de agitación a 50°C durante una hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después de añadir una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, se realizó la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y los disolventes se separaron mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 10: 1) para proporcionar 4-((2-ciclopropil-4-(3-hidroxi-3-metil-1-butin-1-il)-1-[4-(trifluorometil)bencil]-1H-imidazol-5-carboxamido)metil)benzoato de metilo (f-8) (cantidad, 23 mg, rendimiento, 70%).

(7) A una solución del compuesto (f-8) anterior (22 mg, 0,041 mmoles) en una mezcla disolvente de THF (0,30 mL) y metanol (0,30 mL), se le añadió una solución acuosa (0,10 mL, 0,41 mmoles) de hidróxido de sodio de 4 moles/L y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico de 2 moles/L y después de la extracción con cloroformo, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los disolventes se separaron mediante destilación a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 10:1) para proporcionar ácido 4-((2-ciclopropil-4-(3-hidroxi-3-metil-1-butin-1-il)-1-[4-(trifluorometil)bencil]-1H-imidazol-5-carboxamido)metil)benzoico (Compuesto 20) (cantidad, 22 mg, rendimiento, 100%).

Utilizando el Compuesto 20, se aplicó el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo 4 para producir el Compuesto 46.

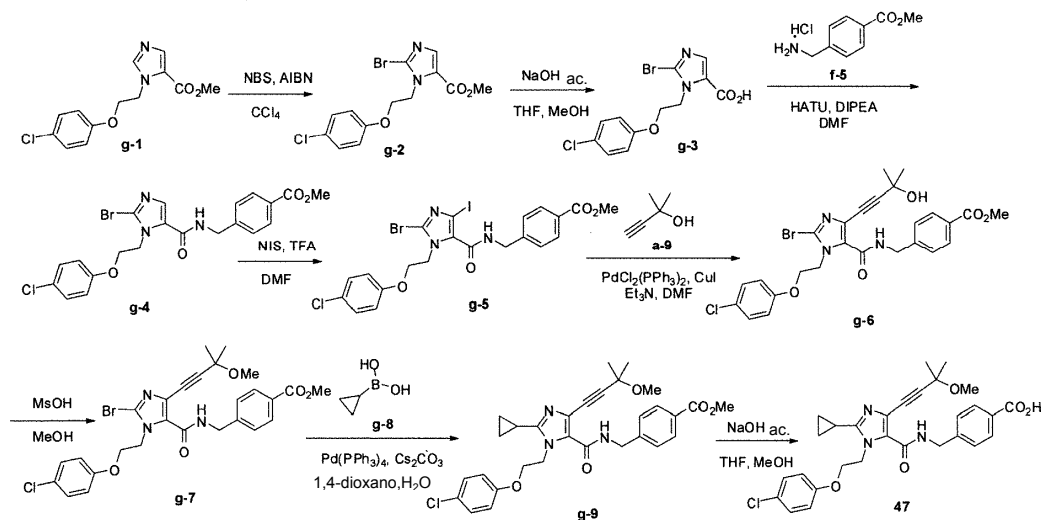
Las fórmulas estructurales de estos Compuestos 20 y 46 y los datos sobre sus propiedades se mostrarán más adelante en la Tabla 1.

Ejemplo 9

4-((1-[2-(4-Clorofenoxi)etil]-2-ciclopropil-4-(3-metoxi-3-metil-1-butin-1-il)-1H-imidazol-5-carboxamido)metil)ácido benzoico (Compuesto 47)

El compuesto 47 se produjo de acuerdo con el esquema de reacción representado a continuación:

[Formula 30]



(1) A una solución en tetracloruro de carbono (10 mL) de 1-[2-(4-clorofenoxi)etil]-1H-imidazol-5-carboxilato de metilo (g-1) (1,00 g, 3,56 mmoles) según se obtiene mediante el mismo método que en los Ejemplos 1-3, se le añadieron NBS (1,27 g, 7,12 mmoles) y 2,2'-azobis(isobutironitrilo) (29 mg, 0,18 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y, después de añadir una solución acuosa saturada de hidrógenosulfito de sodio, se realizó la extracción con cloroformo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de hidrogenosulfito de sodio, agua y salmuera saturada y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los disolventes se separaron mediante destilación a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 1:1) para proporcionar 2-bromo-1-[2-(4-clorofenoxi)etil]-1H-imidazol-5-carboxilato (g-2) (cantidad, 398 g, rendimiento, 31%).

(2) A una solución del compuesto (g-2) anterior (388 mg, 1,08 mmoles) en una mezcla disolvente de THF (1,4 mL) y metanol (1,4 mL), se le añadió una solución acuosa (2,7 mL, 11 mmoles) de hidróxido de sodio de 4 moles/L y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió ácido clorhídrico de 2 moles/L y los sólidos que precipitaron se recuperaron por filtración y se lavaron con agua. Los sólidos resultantes se secaron a presión reducida para proporcionar ácido 2-bromo-1-[2-(4-clorofenoxi)etil]-1H-imidazol-5-carboxílico (g-3) (cantidad, 325 mg, rendimiento, 87%).

(3) A una solución del compuesto (g-3) anterior (314 mg, 0,909 mmoles) en DMF (9,1 mL), se le añadieron hidrocloreto de 4-aminometilbenzoato de metilo (f-5) (220 mg, 1,09 mmoles), DIPEA (0,397 mL, 2,27 mmoles) y HATU (380 mg, 1,00 mmoles) y la mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción, se le añadió agua y la extracción se realizó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los disolventes se separaron mediante destilación a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 10:1) para proporcionar 4-({2-bromo-1-[2-(4-clorofenoxi)etil]-1H-imidazol-5-carboxamido}metil)benzoato de metilo (g-4) (cantidad, 398 mg, rendimiento, 89%).

(4) A una solución del compuesto (g-4) anterior (175 mg, 0,354 mmoles) en DMF (3,5 mL), se le añadieron N-yodosuccinimida (NIS) (399 mg, 1,77 mmoles) y TFA (0,41 mL) y la mezcla resultante se agitó durante la noche a 100°C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después de añadir una solución acuosa saturada de hidrógenosulfito de sodio, se realizó la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de hidrogenosulfito de sodio, agua y salmuera saturada y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los disolventes se separaron mediante destilación a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 1:1) para proporcionar 4-({2-bromo-1-[2-(4-clorofenoxi)etil]-4-yodo-1H-imidazol-5-carboxamido}metil)benzoato de metilo (g-5) (cantidad, 88,8 mg, rendimiento, 41%).

(5) A una solución del compuesto (g-5) anterior (84,1 mg, 0,136 mmoles) en DMF (1 mL), se le añadió trietilamina (0,35 mL) y la mezcla resultante se desgasificó. A la mezcla de reacción, se le añadieron 2-metil-3-butin-2-ol (a-9) (0,023 mL, 0,23 mmoles), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (4,8 mg, 0,0068 mmoles) y yoduro de cobre (2,6 mg, 0,014 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió agua y la extracción se realizó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los disolventes se separaron mediante destilación a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 1:1) para proporcionar 4-({2-bromo-1-[2-(4-clorofenoxi)etil]-4-(3-hidroxi-3-metil-1-butin-1-il)-1H-imidazol-5-carboxamido}metil)benzoato de metilo (g-6) (cantidad, 120 mg; rendimiento, 75%)

(6) A una solución del compuesto (g-6) anterior (49 mg, 0,085 mmoles) en metanol (1,0 mL), se le añadió

MsOH (0,028 mL, 0,42 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después de añadir una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se realizó la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los disolventes se separaron mediante destilación a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 1:1) para proporcionar 4-((2-bromo-1-[2-(4-clorofenoxi)etil]-4-(3-metoxi-3-metil-1-butin-1-il)-1H-imidazol-5-carboxamido]metil)benzoato de metilo (g-7) (cantidad, 38 mg; rendimiento, 76%)

(7) A una solución del compuesto (g-7) anterior en una mezcla disolvente de 1,4-dioxano (1,0 mL) y agua (0,10 mL), se le añadió monohidrato de ácido ciclohexilborónico (g-8) (32 mg, 0,31 mmoles) y la mezcla de reacción se desgasificó. Se añadieron carbonato de cesio (60 mg, 0,18 mmoles) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (7,1 mg, 6,1 μ moles) y la mezcla resultante se agitó durante la noche a 100°C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después de añadir una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, se realizó la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los disolventes se separaron mediante destilación a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 1:1) para proporcionar 4-((1-[2-(4-clorofenoxi)etil]-2-ciclopropil-4-(3-metoxi-3-metil-1-butin-1-il)-1H-imidazol-5-carboxamido]metil)benzoato de metilo (g-9) (cantidad, 21 mg; rendimiento, 64%)

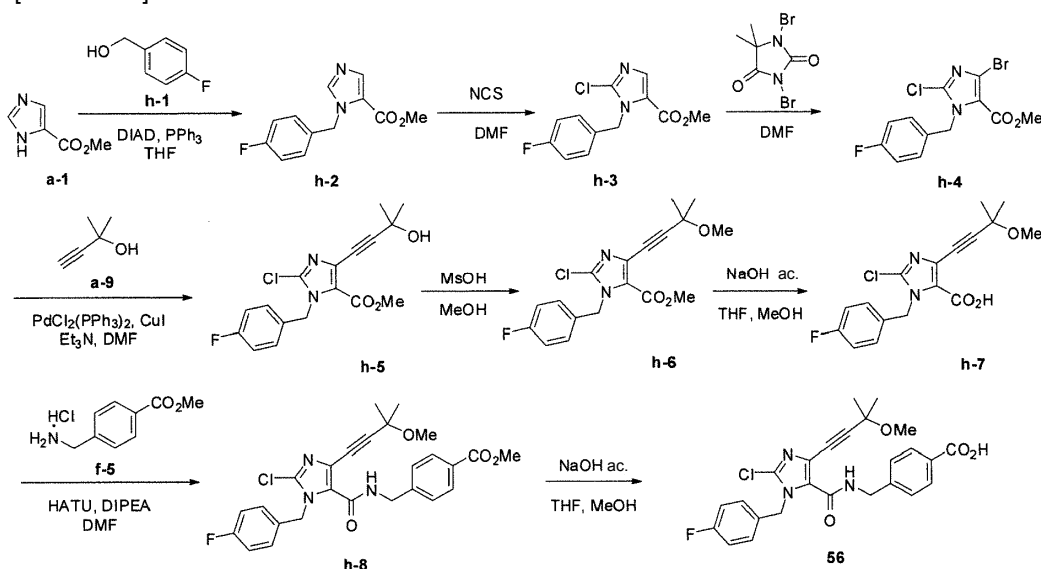
(8) A una solución del compuesto (g-9) anterior (20 mg, 0,037 mmoles) en una mezcla disolvente de THF (0,50 mL) y metanol (0,50 mL), se le añadió una solución acuosa (46 μ L, 0,19 mmoles) de hidróxido de sodio de 4 moles/L y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió ácido clorhídrico de 2 moles/L para ajustar el pH a aproximadamente 5 y la extracción se realizó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los disolventes se separaron mediante destilación a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 10:1) para proporcionar ácido 4-((1-[2-(4-clorofenoxi)etil]-2-ciclopropil-4-(3-metoxi-3-metil-1-butin-1-il)-1H-imidazol-5-carboxamido]metil)benzoico (Compuesto 47) (cantidad, 20 mg, rendimiento, 100%). La fórmula estructural del Compuesto 47 y los datos sobre sus propiedades se mostrarán más adelante en la Tabla 1.

Ejemplo 10

Ácido 4-[[2-cloro-1-(4-fluorobencil)-4-(3-metoxi-3-metil-1-butin-1-il)-1H-imidazol-5-carboxamido]metil]benzoico (Compuesto 56)

El compuesto 56 se produjo de acuerdo con el esquema de reacción representado a continuación:

[Fórmula 31]



(1) A una solución de 4-imidazolcarboxilato de metilo (a-1) (1,2 g, 9,5 mmoles) y (4-fluorofenil)metanol (h-1) (1,2 mL, 11 mmoles) en THF (12 mL), se le añadieron PPh₃ (3,0 g, 11 mmoles) y DIAD (2,2 mL, 11 mmoles) y la mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente se retiró mediante destilación a presión reducida y se añadieron acetato de etilo y n-hexano; los sólidos resultantes se recuperaron por filtración. Los disolventes en el producto filtrado se separaron mediante destilación a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de

etilo = 90:10 - 50:50) para proporcionar 1-(4-fluorobencil)-1H-imidazol-5-carboxilato de metilo (h-2) (cantidad, 1,6 g, rendimiento, 73%).

(2) Una solución del compuesto (h-2) anterior (1,6 g, 7,0 mmoles) y NCS (1,0 g, 7,7 mmoles) en DMF (11 mL) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción, se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y, después de la extracción con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, seguido de secado sobre sulfato de sodio anhidro. Los disolventes de la capa orgánica se separaron mediante destilación a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 90:10 - 50:50) para proporcionar 2-cloro-1-(4-fluorobencil)-1H-imidazol-5-carboxilato de metilo (h-3) (cantidad, 0,96 g, rendimiento, 52%).

(3) Una solución del compuesto (h-3) anterior (0,96 g, 3,6 mmoles) y 1,3-dibromo-5,5-dimetilimidazolin-2,4-diona (1,0 g, 3,6 mmoles) en DMF (7,0 mL) se agitó durante la noche a 60°C. A la solución agitada, se le añadió adicionalmente 1,3-dibromo-5,5-dimetilimidazolin-2,4-diona (1,0 g, 3,6 mmoles) y la mezcla resultante se agitó durante 4 horas. A la mezcla de reacción, se le añadieron una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se realizó la extracción con acetato de etilo; la capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los disolventes de la capa orgánica se separaron mediante destilación a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 90:10 - 50:50) para proporcionar 4-bromo-2-cloro-1 de metilo-(4-fluorobencil)-1H-imidazol-5-carboxilato (h-4) (cantidad, 0,82 g, rendimiento, 66%).

(4) Una solución del compuesto (h-4) anterior (0,66 g, 1,9 mmoles), yoduro de cobre (36 mg, 0,19 mmoles) y trietilamina (3,3 mL, 24 mmoles) en DMF (10 mL) se desgasificó y, después de eso, se añadieron secuencialmente diclorobis(trifenilfosfina)paladio (66 mg, 0,094 mmoles) y 2-metil-3-butin-2-ol (0,55 mL, 5,7 mmoles) y la mezcla resultante se agitó durante la noche a 60°C en una atmósfera de argón. A la solución agitada, se le añadieron agua y acetato de etilo y la mezcla resultante se filtró a través de Celite; la capa orgánica del producto filtrado se lavó con salmuera saturada y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los disolventes de la capa orgánica se separaron mediante destilación a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 70:30 - 30:70) para proporcionar 2-cloro-1-(4-fluorobencil)-4-(3-hidroxi-3-metil-1-butin-1-il)-1H-imidazol-5-carboxilato de metilo (h-5) (cantidad, 0,45 g, rendimiento, 68%).

(5) A una solución del compuesto (h-5) anterior (0,45 g, 1,3 mmoles) en metanol (8,5 mL), se le añadió MsOH (0,41 mL, 6,3 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 2 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y, después de la extracción con cloroformo, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los disolventes de la capa orgánica se separaron mediante destilación a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 90:10 - 50:50) para proporcionar 2-cloro-1-(4-fluorobencil)-4-(3-metoxi-3-metil-1-butin-1-il)-1H-imidazol-5-carboxilato de metilo (h-6) (cantidad, 0,34 g, rendimiento, 73%).

(6) A una solución del compuesto (h-6) anterior (0,34 g, 0,94 mmoles) en una mezcla disolvente de THF (3,5 mL) y metanol (3,5 mL), se le añadió una solución acuosa (1,4 mL, 2,8 mmoles) de hidróxido de sodio de 2 moles/L gota a gota y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió ácido clorhídrico de 2 moles/litro para la neutralización y, a continuación, los disolventes se separaron mediante destilación a presión reducida; al residuo, se le añadieron cloroformo y agua y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los disolventes de la capa orgánica se separaron mediante destilación a presión reducida para proporcionar ácido 2-cloro-1-(4-fluorobencil)-4-(3-metoxi-3-metil-1-butin-1-il)-1H-imidazol-5-carboxílico (h-7) (cantidad, 0,35 g, rendimiento, 100%).

(7) A una solución del compuesto (h-7) anterior (0,12 g, 0,33 mmoles) y hidrocloreto de 4-aminometilbenzoato de metilo (f-5) (67 mg, 0,33 mmoles) en DMF (1,5 mL), se le añadió gota a gota DIPEA (0,15 mL, 0,83 mmoles) y a continuación se añadió HATU (0,14 g, 0,37 mmoles) y la mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción, se le añadió agua y la extracción se realizó con acetato de etilo; la capa orgánica se lavó con salmuera saturada y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los disolventes de la capa orgánica se separaron mediante destilación a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 70:30 - 30:70) para proporcionar 4-[[2-cloro-1-(4-fluorobencil)-4-(3-metoxi-3-metil-1-butin-1-il)-1H-imidazol-5-carboxamido]metil]benzoato de metilo (h-8) (cantidad, 0,10 g; rendimiento, 63%).

(8) A una solución del compuesto (h-8) anterior (4,8 g, 9,6 mmoles) en una mezcla disolvente de THF (24 mL) y metanol (24 mL), se le añadió una solución acuosa (24 mL, 96 mmoles) de hidróxido de sodio de 4 moles/L gota a gota y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. A la mezcla de reacción, se le añadieron 3 moles/litro de ácido clorhídrico para la neutralización y, posteriormente, los sólidos que precipitaron se recuperaron mediante filtración para proporcionar ácido 4-[[2-cloro-1-(4-fluorobencil)-4-(3-metoxi-3-metil-1-butin-1-il)-1H-imidazol-5-carboxamido]metil]benzoico (Compuesto 56) (cantidad, 4,3 g, rendimiento, 93%). La fórmula estructural del Compuesto 56 y los datos sobre sus propiedades se mostrarán más adelante en la Tabla 1.

(9) De la misma manera que en el Ejemplo 10, se produjeron los Compuestos 48-55 y 57 también enumerados más adelante en la Tabla 1 a partir de las respectivas sustancias de partida correspondientes. También de la misma manera que en el Ejemplo 10, se produjeron los Compuestos 58 y 59 también enumerados más adelante en la Tabla 1 a partir de las respectivas sustancias de partida correspondientes,

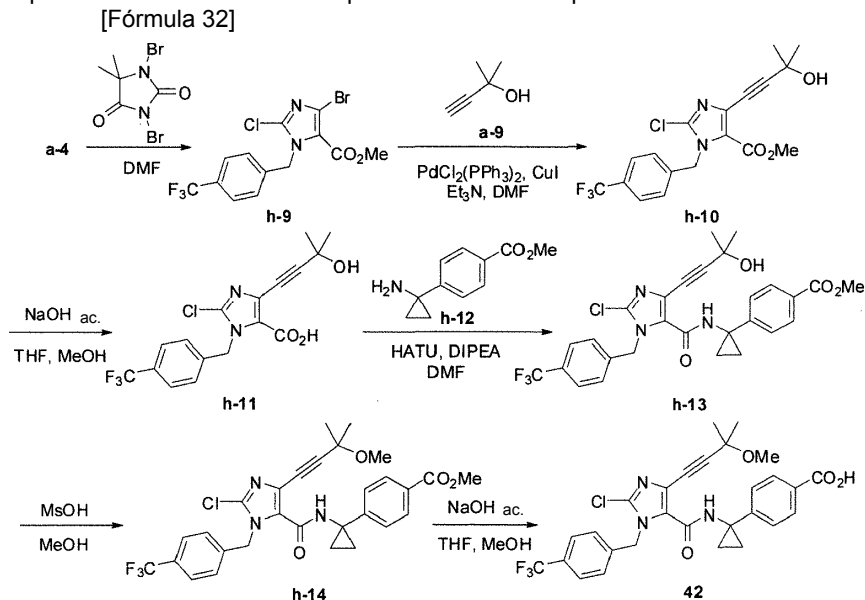
con la condición de que no se llevó a cabo la reacción para convertir un grupo hidroxilo en un grupo metoxilo del compuesto (h-5) al compuesto (h-6).

Ejemplo 11

5

Ácido 4-(1-(2-cloro-4-(3-metoxi-3-metil-1-butin-1-il)-1-[4-(trifluorometil)encil]-1H-imidazol-5-carboxamido)ciclopropilo) benzoico (Compuesto 42)

El compuesto 42 se produjo de acuerdo con el esquema de reacción representado a continuación:



10

(1) Una solución en DMF (42 mL) del compuesto (a-4) (4,0 g, 13 mmoles) según se obtuvo mediante el método del Ejemplo 1 y 1,3-dibromo-5,5-dimetilimidazol-2,4-diona (7,2 g, 25 mmoles) se agitó a 60°C durante 12 horas. A la solución agitada, se le añadió adicionalmente 1,3-dibromo-5,5-dimetilimidazol-2,4-diona (3,6 g, 13 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 6 horas. A la solución agitada, se le añadieron una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se realizó la extracción con acetato de etilo; la capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los disolventes de la capa orgánica se separaron mediante destilación a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 97:3 - 76:24) para proporcionar 2-cloro-4-(3-hidroxi-3-metil-1-butin-1-il)-1-[4-(trifluorometil)encil]-1H-imidazol-5-carboxilato de metilo (**h-9**) (cantidad, 3,9 g, rendimiento, 79%).

15

20

(2) Una solución del compuesto (**h-9**) anterior (0,30 g, 0,77 mmoles), yoduro de cobre (14 mg, 0,075 mmoles) y trietilamina (1,5 mL, 11 mmoles) en DMF (4,5 mL) se desgasificó y, a continuación, se añadieron secuencialmente diclorobis(trifenilfosfina)paladio (53 mg, 0,075 mmoles) y 2-metil-3-butin-2-ol (**a-9**) (0,22 mL, 2,3 mmoles) y la mezcla resultante se agitó durante la noche a 60°C en una atmósfera de argón. A la solución agitada, se le añadieron agua y acetato de etilo y la mezcla resultante se filtró a través de Celite; la capa orgánica en el producto filtrado se lavó con salmuera saturada y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los disolventes de la capa orgánica se separaron mediante destilación a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 90:10 - 30:70) para proporcionar 2-cloro-4-(3-hidroxi-3-metil-1-butin-1-il)-1-[4-(trifluorometil)encil]-1H-imidazol-5-carboxilato de metilo (**h-10**) (cantidad, 0,22 g, rendimiento, 72%).

25

30

(3) A una solución del compuesto (**h-10**) anterior (0,22 g, 0,55 mmoles) en una mezcla disolvente de THF (2 mL) y metanol (2 mL), se le añadió una solución acuosa (0,55 mL, 1,1 mmoles) de hidróxido de sodio de 2 moles/L gota a gota y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una hora. A la mezcla de reacción, se le añadió ácido clorhídrico de 2 moles/litro para la neutralización y, a continuación, los disolventes se separaron mediante destilación a presión reducida; al residuo, se le añadieron cloroformo y agua y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los disolventes de la capa orgánica se separaron mediante destilación a presión reducida para proporcionar ácido 2-cloro-4-(3-hidroxi-3-metil-1-butin-1-il)-1-[4-(trifluorometil)encil]-1H-imidazol-5-carboxílico (**h-11**) (cantidad, 0,21 g, rendimiento, 100%).

35

40

(4) A una solución del compuesto (**h-11**) anterior (0,21 g, 0,55 mmoles) y 4-(1-aminociclopropil)benzoato de metilo (**h-12**) (0,12 g, 0,60 mmoles) en DMF (3,2 mL), se le añadió gota a gota DIPEA (0,24 mL, 1,4 mmoles) y, a continuación, se añadió HATU (0,23 g, 0,60 mmoles) y la mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadió agua y la extracción se realizó con acetato de etilo; la capa orgánica se lavó con salmuera saturada y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro.

Los disolventes de la capa orgánica se separaron mediante destilación a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 70:30 - 0:100) para proporcionar 4-(1-{2-cloro-4-(3-hidroxi-3-metil-1-butin-1-il)-1-[4-(trifluorometil)encil]-1H-imidazol-5-carboxamido}ciclopropil)benzoato de metilo (h-13) (cantidad, 0,26 g; rendimiento, 84%).

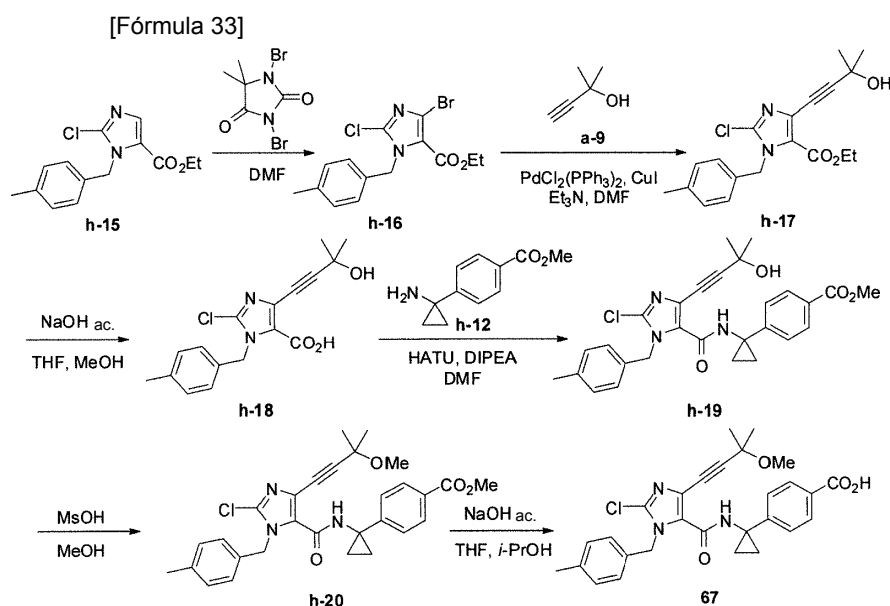
(5) A una solución del compuesto (h-13) anterior (98 mg, 0,18 mmoles) en metanol (2 mL), se le añadió MsOH (0,057 mL, 0,88 mmoles) y la mezcla resultante se agitó durante la noche a 60°C. A la mezcla de reacción, se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y, después de la extracción con cloroformo, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los disolventes de la capa orgánica se separaron mediante destilación a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 70:30 - 30:70) para proporcionar 4-(1-{2-cloro-4-(3-metoxi-3-metil-1-butin-1-il)-1-[4-(trifluorometil)encil]-1H-imidazol-5-carboxamido}ciclopropil)benzoato de metilo (h-14) (cantidad, 96 mg, rendimiento, 95%).

(6) A una solución del compuesto (h-14) anterior (96 mg, 0,17 mmoles) en una mezcla disolvente de THF (1 mL) y metanol (1 mL), se le añadió una solución acuosa (0,25 mL, 0,50 mmoles) de hidróxido de sodio de 2 moles/L gota a gota y la mezcla resultante se agitó a 50°C durante 2 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió ácido clorhídrico de 1 mol/L para la neutralización y, después de eso, se añadió acetato de etilo y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los disolventes de la capa orgánica se separaron mediante destilación a presión reducida y la purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 98:2 - 90:10) proporcionó ácido 4-(1-{2-cloro-4-(3-metoxi-3-metil-1-butin-1-il)-1-[4-(trifluorometil)encil]-1H-imidazol-5-carboxamido}ciclopropil)benzoico (Compuesto 42) (cantidad, 58 mg, rendimiento, 62%). La fórmula estructural del Compuesto 42 y los datos sobre sus propiedades se mostrarán más adelante en la Tabla 1.

Ejemplo 12

Ácido 4-(1-{2-cloro-4-(3-metoxi-3-metil-1-butin-1-il)-1-(4-metilencil)-1H-imidazol-5-carboxamido}ciclopropil)benzoico (Compuesto 67)

El compuesto 67 se produjo de acuerdo con el esquema de reacción representado a continuación:



(1) Una solución de 2-cloro-1-(4-metilencil)-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo (h-15) (7,5 g, 27 mmoles) y 1,3-dibromo-5,5-dimetilimidazolin-2,4-diona (20 g, 67 mmoles) en DMF (67 mL) se agitó a 60°C durante 5 horas. A la solución agitada, se le añadieron una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se realizó la extracción con acetato de etilo; la capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los disolventes de la capa orgánica se separaron mediante destilación a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 2:1) para proporcionar 4-bromo-2-cloro-1-(4-metilencil)-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo (h-16) (cantidad, 5,6 g, rendimiento, 58%).

(2) Una solución del compuesto (h-16) anterior (5,5 g, 15 mmoles), yoduro de cobre (29 mg, 0,15 mmoles) y trietilamina (32 mL, 230 mmoles) en DMF (0,65 mL) se desgasificó y, después de eso, se añadieron secuencialmente diclorobis(trifenilfosfina)paladio (0,22 g, 0,31 mmoles) y 2-metil-3-butin-2-ol (a-9) (3,0 mL, 31

mnoles) y la mezcla resultante se agitó a 90°C durante 20 horas en una atmósfera de argón. A la mezcla agitada, se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la extracción se realizó con acetato de etilo; la capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los disolventes de la capa orgánica se separaron mediante destilación a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 2:1) para proporcionar 2-cloro-4-(3-hidroxi-3-metil-1-butin-1-il)-1-(4-metilbencil)-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo (h-17) (cantidad, 4,2 g, rendimiento, 75%).

(3) A una solución del compuesto (h-17) anterior (4,1 g, 11 mmoles) en una mezcla disolvente de THF (16 mL) y metanol (16 mL), se le añadió una solución acuosa (14 mL, 57 mmoles) de hidróxido de sodio de 4 moles/L gota a gota y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió ácido clorhídrico de 2 moles/L para la neutralización y los sólidos que precipitaron se recuperaron mediante filtración para proporcionar ácido 2-cloro-4-(3-hidroxi-3-metil-1-butin-1-il)-1-(4-metilbencil)-1H-imidazol-5-carboxílico (h-18) (cantidad, 3,8 g, rendimiento, 100%).

(4) A una solución del compuesto (h-18) anterior (3,0 g, 8,9 mmoles) y 4-(1-aminociclopropil)benzoato de metilo (h-12) (2,0 g, 11 mmoles) en DMF (22 mL), se le añadió gota a gota DIPEA (3,9 mL, 22 mmoles); después de eso, se añadió HATU (3,7 g, 9,8 mmoles) y la mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió a agua y después de eso los sólidos que precipitaron se recuperaron mediante filtración para proporcionar 4-(1-{2-cloro-4-(3-hidroxi-3-metil-1-butin-1-il)-1-(4-metilbencil)-1H-imidazol-5-carboxamido}ciclopropil)benzoato de metilo (h-19) (cantidad, 4,2 g, rendimiento, 93%).

(5) A una solución del compuesto (h-19) anterior (4,1 g, 8,1 mmoles) en metanol (20 mL), se le añadió MsOH (2,6 mL, 40 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se añadió a una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y los sólidos que precipitaron se recuperaron mediante filtración; después de eso, la purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 1:1), proporcionando 4-(1-{2-cloro-4-(3-metoxi-3-metil-1-butin-1-il)-1-(4-metilbencil)-1H-imidazol-5-carboxamido}ciclopropil)benzoato de metilo (h-20) (cantidad, 3,3 g, rendimiento, 78%).

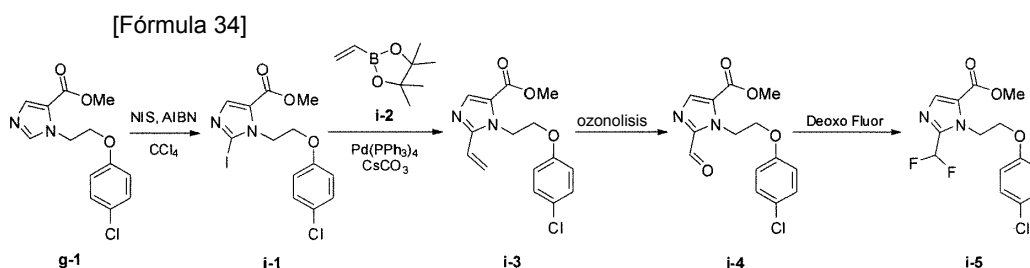
(6) A una solución del compuesto (h-20) anterior (3,3 g, 6,3 mmoles) en una mezcla disolvente de THF (9 mL) e isopropanol (9 mL), se le añadió una solución acuosa (7,8 mL, 31 mmoles) de hidróxido de sodio de 4 moles/L gota a gota y la mezcla resultante se agitó a 90°C durante 5 horas. A la mezcla de reacción, se añadieron ácido clorhídrico de 2 moles/L y los sólidos que precipitaron se recuperaron mediante filtración; a continuación, la purificación se realizó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 10:1), proporcionando ácido 4-(1-{2-cloro-4-(3-metoxi-3-metil-1-butin-1-il)-1-(4-metilbencil)-1H-imidazol-5-carboxamido}ciclopropil)benzoico (Compuesto 67) (cantidad, 2,1 g, rendimiento, 67%). La fórmula estructural del Compuesto 67 y los datos sobre sus propiedades se mostrarán más adelante en la Tabla 1.

(7) El compuesto (h-19) se hidrolizó mediante el mismo método que en el apartado (6) del Ejemplo 12, produciendo el Compuesto 68 identificado más adelante en la Tabla 1.

Ejemplo 13

Ácido trans-4-((1-[2-(4-Clorofenoxi)etil]-2-(difluorometil)-4-(3-metoxi-3-metil-1-butin-1-il)-1H-imidazol-5-carboxamido]metil)ciclohexanocarboxílico (Compuesto 63)

Después de preparar el compuesto (i-5) de acuerdo con el esquema de reacción representado a continuación, se emplearon los mismos procedimientos que los descritos en los Ejemplos 1-3 para producir el Compuesto 63.



(1) A una solución en tetracloruro de carbono (150 mL) de 1-[2-(4-clorofenoxi)etil]-1H-imidazol-5-carboxilato de metilo (g-1) (4,1 g, 15 mmoles) obtenido de la misma manera que en los Ejemplos 1-3, se le añadieron NIS (3,3 g, 15 mmoles) y 2,2'-azobis(isobutironitrilo) (0,12 g, 0,73 mmoles) y la mezcla resultante se agitó durante la noche a 60°C. La mezcla de reacción se lavó secuencialmente con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio; después de la extracción con acetato de etilo, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los disolventes de la capa orgánica se separaron mediante destilación a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía

en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 1:1) para proporcionar 1-[2-(4-clorofenoxi)etil]-2-yodo-1H-imidazol-5-carboxilato de metilo (i-1) (cantidad, 3,7 g, rendimiento, 62%).

(2) A una solución del compuesto (i-1) anterior (0,50 g, 1,2 mmoles) en una mezcla disolvente de 1,4-dioxano (9,0 mL) y agua (2,0 mL), se le añadió éster de pinacol de ácido vinilborónico (i-2) (0,63 mL, 3,7 mmoles) y a continuación la mezcla de reacción se desgasificó. A la mezcla de reacción, se le añadieron tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,14 g, 0,12 mmoles) y carbonato de cesio (1,2 g, 3,7 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a 110°C durante 30 minutos en un tubo fundido bajo irradiación de microondas. A la mezcla de reacción, se le añadió agua y la extracción se realizó con acetato de etilo; la capa orgánica se lavó con agua y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los disolventes de la capa orgánica se separaron mediante destilación a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 1:1) para proporcionar 1-[2-(4-clorofenoxi)etil]-2-vinil-1H-imidazol-5-carboxilato de metilo (i-3) (cantidad, 0,16 mg, rendimiento, 42%).

(3) En una solución del compuesto (i-3) anterior (80 mg, 0,26 mmoles) en una mezcla disolvente de diclorometano (1,3 mL) y metanol (1,3 mL) se hizo burbujear ozono durante una hora bajo agitación a -78°C. A la mezcla de reacción, se le añadió sulfuro de dimetilo (96 µL) y a continuación la mezcla se llevó a la temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas adicionales. Los disolventes se separaron mediante destilación a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 1:1) para proporcionar 1-[2-(4-clorofenoxi)etil]-2-formil-1H-imidazol-5-carboxilato de metilo (i-4) (cantidad, 74 mg, rendimiento, 92%).

(4) Una solución del compuesto (i-4) anterior (50 mg, 0,16 mmoles) en diclorometano (0,81 mL) se enfrió a 0°C. A la solución enfriada, se le añadieron etanol (5 µL) y trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre (Deoxo Fluor®) (36 µL, 0,19 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 3 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió agua y la extracción se realizó con cloroformo; la capa orgánica se lavó con agua y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los disolventes de la capa orgánica se separaron mediante destilación a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 1:1) para proporcionar 1-[2-(4-clorofenoxi)etil]-2-(difluorometil)-1H-imidazol-5-carboxilato de metilo (i-5) (cantidad, 45 mg, rendimiento, 84%).

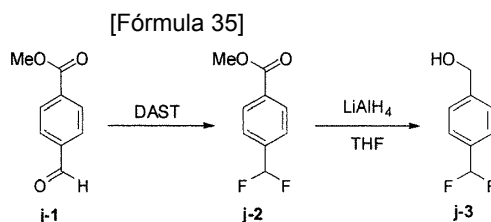
(5) El compuesto 63 se obtuvo mediante los mismos métodos que en los Ejemplos 1-3 y el Ejemplo 4, excepto que el compuesto (a-4) se reemplazó por el compuesto (i-5).

El compuesto 64 se obtuvo mediante los mismos métodos que en los Ejemplos 1-3 y el Ejemplo 4, excepto que el compuesto (a-4) se reemplazó por el compuesto (i-5) y el compuesto (a-6) por el compuesto (f-5). Las fórmulas estructurales de los Compuestos 63 y 64 y los datos sobre sus propiedades se mostrarán más adelante en la Tabla 1.

Ejemplo 14

Ácido trans-4-((2-cloro-1-[4-(difluorometil)encil]-4-(3-metoxi-3-metil-1-butin-1-il)-1H-imidazol-5-carboxamido)metil) ciclohexanocarboxílico (Compuesto 60)

Después de sintetizar [4-(difluorometil)fenil]metanol (j-3) de acuerdo con el esquema de reacción representado a continuación, se aplicó el mismo método de producción que se ha descrito en el Ejemplo 10 para producir el Compuesto 60.



A continuación se describe el método para producir [4-(difluorometil)fenil]metanol (j-3).

(1) Una solución de 4-formilbenzoato de metilo (j-1) (0,90 g, 5,5 mmoles) en trifluoruro de (dietilamino)azufre (DAST) (3,6 mL, 27 mmoles) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió agua gota a gota. La extracción se realizó con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los disolventes de la capa orgánica se separaron mediante destilación a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 1:1) para proporcionar 4-(difluorometil)benzoato de metilo (j-2) (cantidad, 0,98 g, rendimiento, 96%).

(2) Una solución del compuesto (j-2) anterior (1,0 g, 5,4 mmoles) en THF (27 mL) se enfrió a 0°C. A la solución enfriada, se le añadió hidruro de litio y aluminio (0,20 g, 5,4 mmoles) y la mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción, se le añadió sulfato de sodio anhidro,

seguido de filtración a través de Celite. El disolvente en el producto filtrado se separó mediante destilación a presión reducida para proporcionar [4-(difluorometil)fenil]metanol (j-3) (cantidad, 0,60 g, rendimiento, 70%).

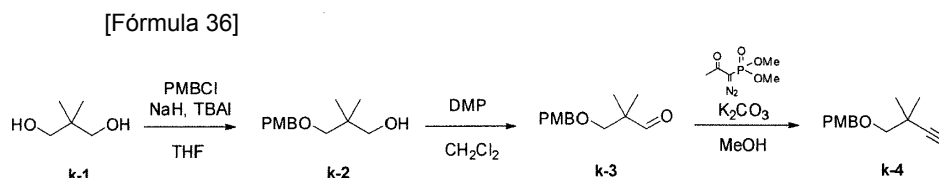
(3) El compuesto 60 se obtuvo mediante el mismo método que en el Ejemplo 10, excepto que el compuesto (h-1) se reemplazó por el compuesto (j-3) y el compuesto (f-5) por el compuesto (a-6). La fórmula estructural del Compuesto 60 y los datos sobre sus propiedades se mostrarán más adelante en la Tabla 1.

Ejemplo 15

Ácido trans-4-({2-cloro-1-[2-(4-clorofenoxi)etil]-4-(4-hidroxi-3,3-dimetil-1-butin-1-il)-1H-imidazol-5-carboxamido]metil)ciclohexanocarboxílico (Compuesto 61)

(1) 1-[[2,2-Dimetil-3-butin-1-il]oxi]metil]-4-metoxibenceno (Compuesto k-4)

El compuesto (k-4) se produjo de acuerdo con el esquema de reacción representado a continuación:



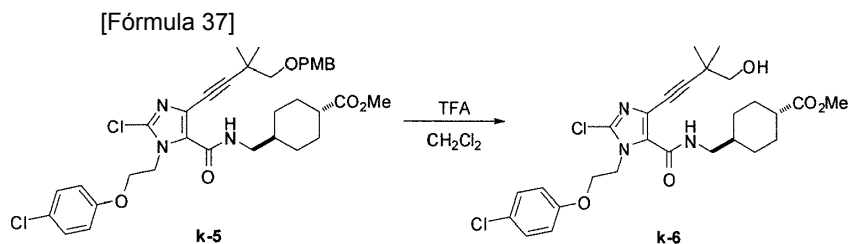
(2) Una solución de 2,2-dimetilpropano-1,3-diol (k-1) (1,0 g, 9,6 mmoles) en THF (120 mL) se enfrió a 0°C y después de añadir hidruro de sodio (60% en aceite, 0,38) g, 9,6 mmoles), la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 50 minutos. A continuación, se añadieron secuencialmente yoduro de tetra-n-butilamonio (3,6 g, 120 mmoles) y cloruro de p-metoxibencilo (PMBCl) (1,5 g, 9,6 mmoles), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 6 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se realizó la extracción con acetato de etilo; después, los disolventes de la capa orgánica se separaron mediante destilación a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 70:30 - 0:100) para proporcionar 3-[(4-metoxibencil)oxi]-2,2-dimetilpropan-1-ol (k-2) (cantidad, 1,5 g, rendimiento, 70%).

(3) A una solución del compuesto (k-2) anterior (1,5 g, 6,7 mmoles) en diclorometano (33 mL), se le añadió peryodinato de Dess-Martin (3,4 g, 8,0 mmoles) enfriando con hielo y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió tiosulfato de sodio saturado y, después de la extracción con acetato de etilo, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los disolventes de la capa orgánica se separaron mediante destilación a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 80:20 - 20:80) para proporcionar 3-[(4-metoxibencil)oxi]-2,2-dimetilpropanal (k-3) (cantidad, 1,4 g, rendimiento, 95%).

(4) A una solución del compuesto (k-3) anterior (0,70 g, 3,2 mmoles) en metanol (13 mL), se le añadieron carbonato de potasio (1,3 g, 9,5 mmoles) y (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato de dimetilo (0,66 mL, 4,4 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió acetato de etilo y la capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los disolventes de la capa orgánica se separaron mediante destilación a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 80:20 - 20:80) para proporcionar 1-[[2,2-dimetil-3]-butin-1-il]oxi]metil]-4-metoxibenceno (k-4) (cantidad, 0,66 g, rendimiento, 95%).

(5) trans-4-({2-cloro-1-[2-(4-clorofenoxi)etil]-4-(4-hidroxi-3,3-dimetil-1-butin-1-il)-1H-imidazol-5-carboxamido]metil)ciclohexanocarboxilato de metilo (Compuesto k-6)

Utilizando el compuesto (k-4), anterior se aplicó el mismo método que en el Ejemplo 1 para producir trans-4-[[2-cloro-1-[2-(4-clorofenoxi)etil]-4-{4-[(4-metoxibencil)oxi]-3,3-dimetil-1-butin-1-il)-1H-imidazol-5-carboxamido]metil]ciclohexanocarboxilato de metilo (k-5). Posteriormente, de acuerdo con el esquema de reacción representado a continuación, el grupo p-metoxibencilo se retiró del compuesto (k-5) anterior para producir de este modo el compuesto (k-6):



(6) A una solución del compuesto (k-5) anterior (0,14 g, 0,22 mmoles) en diclorometano (2,1 mL), se le añadió TFA (0,17 mL, 2,2 mmoles) gota a gota y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. A la mezcla de reacción, se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio

para la neutralización y, a continuación, se añadió cloroformo y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los disolventes de la capa orgánica se separaron mediante destilación a presión reducida para proporcionar trans-4-({2-cloro-1-[2-(4-clorofenoxi)etil]-4-(4-hidroxi-3,3-dimetilo)-1-butin-1-il]-1H-imidazol-5-carboxamido}metil)ciclohexanocarboxilato de metilo (k-6) (cantidad, 83 mg, rendimiento, 70%).

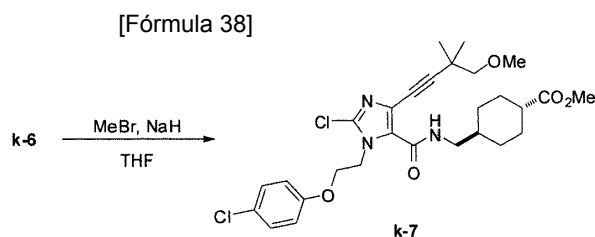
(7) De la misma manera que en el Ejemplo 1(7), el Compuesto (k-6) se hidrolizó para producir el Compuesto 61.

También de la misma manera que en el Ejemplo 15, se produjo el Compuesto 65 a partir de la sustancia de partida correspondiente. Las fórmulas estructurales de los Compuestos 61 y 65 y los datos sobre sus propiedades se mostrarán más adelante en la Tabla 1.

Ejemplo 16

trans-4-({2-Cloro-1-[2-(4-clorofenoxi)etil]-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-1-butin-1-il)-1H-imidazol-5-carboxamido}metil)ciclohexanocarboxilato (Compuesto 62)

El compuesto (k-6) sintetizado en el Ejemplo 15 se procesó de acuerdo con el esquema de reacción representado a continuación, produciendo trans-4-({2-cloro-1-[2-(4-clorofenoxi)etil]-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-1-butin-1-il)-1H-imidazol-5-carboxamido}metil)ciclohexanocarboxilato de metilo (Compuesto k-7):



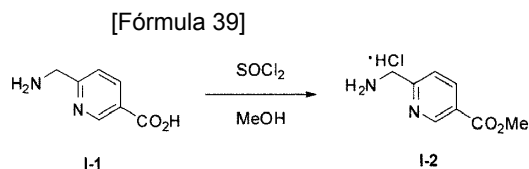
(1) A una solución del compuesto (k-6) anterior (0,14 g, 0,25 mmoles) en THF (2,4 mL), se le añadió hidruro de sodio (60% en aceite, 21 mg, 0,52 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 30 minutos; después de eso, se añadió bromometano (0,18 mL, 0,37 mmoles) a la mezcla de reacción que a continuación se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. A la mezcla de reacción, se le añadieron una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y cloroformo y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los disolventes de la capa orgánica se separaron mediante destilación a presión reducida para proporcionar trans-4-({2-cloro-1-[2-(4-clorofenoxi)etil]-4-(4-metoxi-3,3-dimetilo)-1-butin-1-il]-1H-imidazol-5-carboxamido}metil)ciclohexanocarboxilato de metilo (k-7) (cantidad, 25 mg, rendimiento, 18%).

(2) De la misma manera que en el Ejemplo 1(7), el compuesto (k-7) se hidrolizó para producir el Compuesto 62. La fórmula estructural del Compuesto 62 y los datos sobre sus propiedades se mostrarán más adelante en la Tabla 1.

Ejemplo 17

Ácido 6-({2-cloro-4-(3-hidroxi-3-metil-1-butin-1-il)-1-[4-(trifluorometil)bencil]-1H-imidazol-5-carboxamido}metil)nicotínico (Compuesto 6)

El hidrocloreto de 6-(aminometil)nicotinato de metilo (1-2) se produjo de acuerdo con el esquema de reacción representado a continuación:



(1) A una solución de ácido 6-(aminometil)nicotínico (1-1) (201 mg, 1,32 mmoles) en metanol (5,0 mL), se le añadió cloruro de tionilo (0,950 mL, 13,2 mmoles) y la mezcla resultante se agitó durante la noche a 70°C. El disolvente se separó mediante destilación a presión reducida para proporcionar hidrocloreto de 6-(aminometil)nicotinato de metilo (1-2) en forma de un producto bruto.

(2) El compuesto 6 se produjo mediante el mismo método que en los Ejemplos 1-3, excepto que el compuesto (a-6) se reemplazó por el compuesto (1-2). La fórmula estructural del Compuesto 6 y los datos sobre sus propiedades se mostrarán más adelante en la Tabla 1.

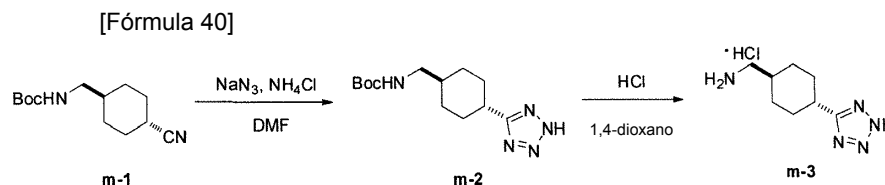
Ejemplo 18

trans-4-((2-Cloro-4-(3-hidroxi-3-metil-1-butin-1-il)-1-[4-(trifluorometil)bencil]-1H-imidazol-5-carboxamido)metil)-1-(2H-tetrazol-5-il)ciclohexano (Compuesto 8)

(1) Hidrocloruro de trans-4-(2H-tetrazol-5-il)ciclohexilmetanamina (m-3)

5

El compuesto (m-3) se produjo de acuerdo con el esquema de reacción representado a continuación:



(1) A una solución de trans-4-cianociclohexilmetilcarbamato de terc-butilo (m-1) (1,50 g, 6,29 mmoles) en DMF (15 mL), se le añadieron cloruro de amonio (1,01 g, 18,9 mmoles) y azida sódica (1,23 g, 18,9 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a 140°C durante 5 horas en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después de añadir agua, se realizó la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los disolventes se separaron mediante destilación a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 98:2 - 90:10) para proporcionar trans-4-(2H-tetrazol-5-il)ciclohexilmetilcarbamato de terc-butilo (m-2) (cantidad, 1,35 g, rendimiento, 76%).

(2) A una solución del compuesto (m-2) anterior (1,35 g, 4,80 mmoles) en 1,4-dioxano (13 mL), se le añadió una solución en 1,4-dioxano (40 mL, 160 mmoles) de cloruro de hidrógeno de 4 moles/L y la mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente en la mezcla de reacción se separó mediante destilación a presión reducida para proporcionar hidrocloruro de trans-4-(2H-tetrazol-5-il)ciclohexilmetanamina (m-3) (cantidad, 1,09 g, rendimiento, 100%).

(3) El compuesto 8 se produjo mediante el mismo método que en el Ejemplo 1, excepto que el compuesto (a-6) se reemplazó por el compuesto (m-3) anterior.

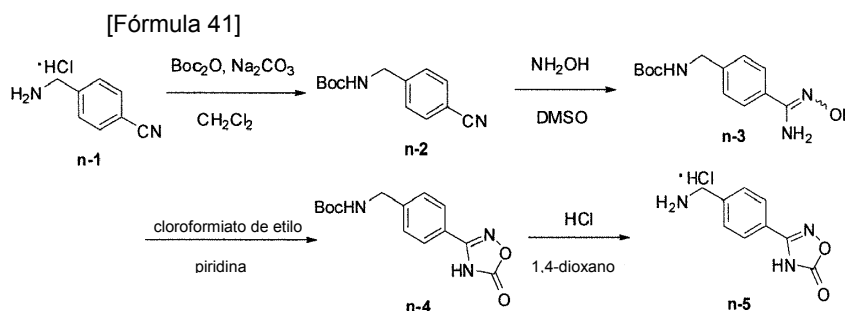
También se produjo el Compuesto 7 mediante el mismo método que en el Ejemplo 1, excepto que el hidrocloruro de 4-(2H-tetrazol-5-il) fenilmetanamina preparado de la misma manera que el compuesto (m-3) se sustituyó por el compuesto (a-6). Las fórmulas estructurales de estos Compuestos 7 y 8 y los datos sobre sus propiedades se mostrarán más adelante en la Tabla 1.

30

Ejemplo 19**3-[4-((2-Cloro-4-(3-hidroxi-3-metil-1-butin-1-il)-1-[4-(trifluorometil)bencil]-1H-imidazol-5-carboxamido)metil)-fenil]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (Compuesto 9)**

35

El 3-hidrocloruro de [4-(aminometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (n-5) se produjo de acuerdo con el esquema de reacción representado a continuación:



(1) A una solución de hidrocloruro de 4-aminometilbenzonitrilo (n-1) (5,00 g, 29,7 mmoles) en diclorometano (167 mL), se le añadió carbonato de sodio (7,54 g, 71,2 mmoles). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (7,57 mL, 32,6 mmoles); la mezcla resultante se llevó a la temperatura ambiente a la que se agitó durante la noche. A la mezcla de reacción, se añadió agua y la extracción se realizó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los disolventes se separaron mediante destilación a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH) (n-hexano:acetato de etilo = 1:1) para proporcionar 4-cianobencilcarbamato de terc-butilo (n-2) (cantidad, 6,48 g, rendimiento, 94%).

(2) A una solución de hidrocloruro de hidroxilamina (2,24 g, 32,3 mmoles) en dimetilsulfóxido (10,6 mL), se le

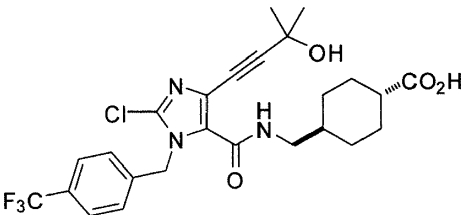
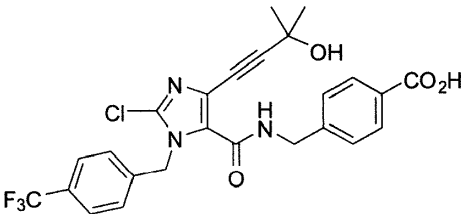
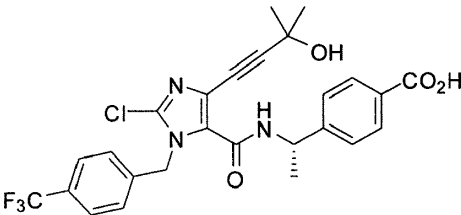
añadió trietilamina (4,51 mL, 32,4 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La sal que precipitaba se filtró y se lavó con THF. El THF se separó mediante destilación a presión reducida y después de añadir el compuesto anterior (n-2) (1,50 g, 6,46 mmoles), la mezcla resultante se agitó a 75°C durante 15 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después de añadir agua, se realizó la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los disolventes se separaron mediante destilación a presión reducida para proporcionar 4-(N'-hidroxycarbamimidóil)bencilcarbamato de terc-butilo (n-3) (cantidad, 1,70 g, rendimiento, 99%).

(3) Una solución del compuesto anterior (n-3) (1,46 g, 5,50 mmoles) en piridina (27,5 mL) se enfrió a 0°C. A la solución enfriada, se le añadió cloroformiato de etilo (0,550 mL, 5,78 mmoles) y después de una hora de agitación a 0°C, la temperatura de reacción se elevó a 100°C a la que se realizó una agitación adicional durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después de añadir agua, se realizó la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los disolventes se separaron mediante destilación a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 1:1) para proporcionar 4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencilcarbamato de terc-butilo (n-4) (cantidad, 1,14 g, rendimiento, 71%).

(4) A una solución del compuesto anterior (n-4) (147 mg, 0,504 mmoles) en 1,4-dioxano (1,5 mL), se le añadió una solución en 1,4-dioxano (1,50 mL, 6,00 mmoles) de cloruro de hidrógeno de 4 moles/L y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una hora. El disolvente se separó mediante destilación a presión reducida para proporcionar hidrocloreto de 3-[4-(aminometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (n-5) (122 mg, 100%).

(5) El compuesto 9 se produjo por el mismo método que en el Ejemplo 1, excepto que el compuesto (a-6) se reemplazó por el compuesto (n-5). La fórmula estructural del Compuesto 9 y los datos sobre sus propiedades se mostrarán más adelante en la Tabla 1.

[Tabla 1-1]

Núm. de Compuesto	Fórmula estructural	RMN, MASA
1		RMN H ¹ (CDCl ₃) δ: 0,95-1,05 (2H, m), 1,33-1,48 (2H, m), 1,50-1,60 (1H, m), 1,63 (6H, s), 1,82-1,91 (2H, m), 2,01-2,09 (2H, m), 2,18-2,30 (1H, m), 3,24 (2H, dd, J = 6,4, 6,4 Hz), 5,78 (2H, s), 7,20-7,28 (3H, m), 7,57 (2H, d, J = 8,2 Hz). ESI-MS m/z: 524 (M-H) ⁻ .
2		RMN H ¹ (CD ₃ OD) δ: 1,44 (6H, s), 4,56 (2H, s), 5,69 (2H, s), 7,31 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,37 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,63 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,95 (2H, d, J = 8,7 Hz). ESI-MS m/z: 520 (M+H) ⁺ .
3		RMN H ¹ (DMSO-d ₆) δ: 1,42 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,44 (3H, s), 1,46 (3H, s), 5,00-5,08 (1H, m), 5,46-5,56 (2H, m), 5,60 (1H, s), 7,22 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,42 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,65 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,83 (2H, d, J = 8,2 Hz). ESI-MS m/z: 534 (M+H) ⁺ .
4		RMN H ¹ (CD ₃ OD) δ: 1,35-1,39 (4H, m), 1,55 (6H, s), 5,63 (2H, s), 7,14 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,27 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,65 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,85 (2H, d, J = 8,2 Hz). ESI-MS m/z: 546 (M+H) ⁺ .

Núm. de Compuesto	Fórmula estructural	RMN, MASA

[Tabla 1-2]

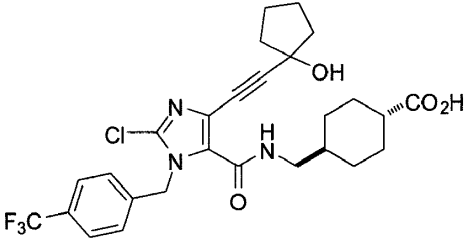
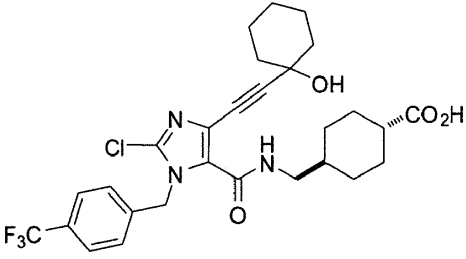
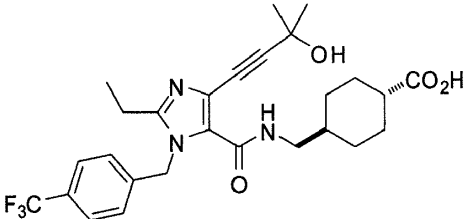
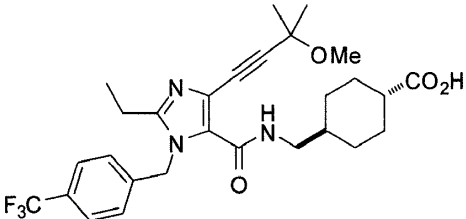
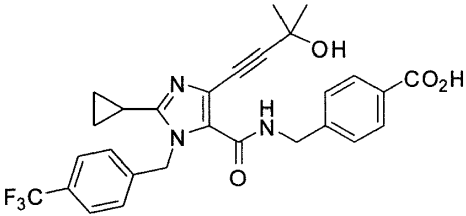
5		RMN ^1H (CD ₃ OD) δ : 1,40 (6H, s), 2,53 (3H, s), 4,50-4,54 (2H, m), 5,71 (2H, s), 7,16 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,21 (1H, s), 7,30 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,61 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,85 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 8,39-8,45 (1H, m). ESI-MS m/z : 534 (M+H) ⁺ .
6		RMN ^1H (CD ₃ OD) δ : 1,54 (6H, s), 4,88 (2H, s), 5,70 (2H, s), 7,29 (2H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,38 (1H, d, $J = 5,5$ Hz), 7,62 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 8,49 (1H, d, $J = 5,5$ Hz), 9,02 (1H, s). ESI-MS m/z : 521 (M+H) ⁺ .
7		RMN ^1H (CD ₃ OD) δ : 1,45 (6H, s), 4,58-4,61 (2H, m), 5,70 (2H, s), 7,32 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,52 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,62 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,97 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 8,50-8,55 (1H, m). ESI-MS m/z : 542 (M-H) ⁻ .
8		RMN ^1H (CD ₃ OD) δ : 1,11-1,22 (2H, m), 1,51-1,62 (8H, m), 1,62-1,73 (1H, m), 1,89-1,97 (2H, m), 2,06-2,15 (2H, m), 2,92-3,02 (1H, m), 3,21-3,27 (2H, m), 5,70 (2H, s), 7,32 (2H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,65 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 8,01-8,08 (1H, m). ESI-MS m/z : 550 (M+H) ⁺ .
9		RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,39 (6H, s), 4,49 (2H, d, $J = 60$ Hz), 5,55-5,61 (3H, m), 7,29 (2H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,45 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,68-7,76 (4H, m), 8,64 (1H, t, $J = 6,4$ Hz). ESI-MS: m/z 558 (M-H) ⁻ .

[Tabla 1-3]

10		RMN H^1 (CDCl ₃) δ : 0,92-1,05 (2H, m), 1,37-1,60 (9H, m), 1,82-1,91 (2H, m), 2,00-2,09 (2H, m), 2,20-2,32 (1H, m), 3,24 (2H, dd, J = 6,4, 6,4 Hz), 3,40 (3H, s), 5,77 (2H, s), 7,22 (1H, t, J = 6,0 Hz), 7,27 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,57 (2H, d, J = 8,2 Hz).
		ESI-MS m/z : 540 (M+H) ⁺ .
11		RMN H^1 (CDCl ₃) δ : 0,93-1,04 (2H, m), 1,21 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,37-1,50 (2H, m), 1,50-1,61 (7H, m), 1,82-1,92 (2H, m), 2,00-2,10 (2H, m), 2,21-2,30 (1H, m), 3,24 (2H, dd, J = 6,4, 6,4 Hz), 3,65 (2H, q, J = 7,0 Hz), 5,77 (2H, s), 7,21-7,29 (3H, m), 7,57 (2H, d, J = 8,2 Hz).
		ESI-MS m/z : 554 (M+H) ⁺ .
12		RMN H^1 (CDCl ₃) δ : 0,93-1,07 (2H, m), 1,20 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,35-1,48 (2H, m), 1,50-1,58 (7H, m), 1,83-1,91 (2H, m), 2,01-2,09 (2H, m), 2,22-2,33 (1H, m), 3,21-3,28 (2H, m), 4,03-4,14 (1H, m), 5,77 (2H, s), 7,20-7,30 (3H, m), 7,58 (2H, d, J = 8,2 Hz).
		ESI-MS m/z : 568 (M+H) ⁺ .
13		RMN H^1 (CDCl ₃) δ : 0,19-0,24 (2H, m), 0,53-0,57 (2H, m), 0,94-1,07 (3H, m), 1,37-1,47 (2H, m), 1,51-1,61 (7H, m), 1,81-1,90 (2H, m), 2,01-2,10 (2H, m), 2,22-2,32 (1H, m), 3,24 (2H, dd, J = 6,4, 6,4 Hz), 3,42 (2H, d, J = 6,9 Hz), 5,77 (2H, s), 7,21-7,29 (3H, m), 7,58 (2H, d, J = 8,2 Hz).
		ESI-MS m/z : 580 (M+H) ⁺ .

[Tabla 1-4]

14		RMN H^1 (CDCl ₃) δ : 0,95-1,08 (2H, m), 1,37-1,49 (2H, m), 1,50-1,62 (1H, m), 1,72 (3H, s), 1,77 (3H, s), 1,85-1,92 (2H, m), 1,98-2,09 (2H, m), 2,21-2,32 (1H, m), 3,25 (2H, dd, J = 6,4, 6,4 Hz), 5,76 (2H, s), 7,09 (1H, t, J = 5,7 Hz), 7,26 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,57 (2H, d, J = 8,2 Hz).
		ESI-MS m/z : 528 (M+H) ⁺ .
15		RMN H^1 (CDCl ₃) δ : 0,92-1,14 (8H, m), 1,34-1,47 (2H, m), 1,47-1,60 (1H, m), 1,72-1,90 (6H, m), 1,99-2,07 (2H, m), 2,21-2,30 (1H, m), 3,23 (2H, dd, J = 6,4, 6,4 Hz), 5,77 (2H, s), 7,22-7,29 (3H, m), 7,57 (2H, d, J = 8,2 Hz).
		ESI-MS m/z : 554 (M+H) ⁺ .

16		<p>RMN ^1H (CDCl₃) δ: 0,94-1,07 (2H, m), 1,36-1,48 (2H, m), 1,49-1,60 (1H, m), 1,76-1,95 (6H, m), 2,00-2,08 (6H, m), 2,20-2,32 (1H, m), 3,24 (2H, dd, $J = 6,4, 6,4$ Hz), 5,77 (2H, s), 7,23-7,29 (3H, m), 7,57 (2H, d, $J = 8,2$ Hz).</p> <p>ESI-MS m/z: 552 (M+H)⁺.</p>
17		<p>RMN ^1H (CDCl₃) δ: 0,92-1,05 (2H, m), 1,20-2,15 (17H, m), 2,20-2,35 (1H, m), 3,23 (2H, dd, $J = 6,4, 6,4$ Hz), 5,77 (2H, s), 7,23-7,32 (3H, m), 7,57 (2H, d, $J = 8,2$ Hz).</p> <p>ESI-MS m/z: 566 (M+H)⁺.</p>
[Tabla 1-5]		
18		<p>RMN ^1H (CDCl₃) δ: 0,91-1,05 (2H, m), 1,22-1,29 (3H, m), 1,33-1,47 (2H, m), 1,48-1,63 (7H, m), 1,83-1,91 (2H, m), 1,98-2,08 (2H, m), 2,19-2,30 (1H, m), 2,61 (2H, q, $J = 7,5$ Hz), 3,22 (2H, dd, $J = 6,4, 6,4$ Hz), 5,73 (2H, s), 7,08 (2H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,25-7,31 (1H, m), 7,55 (2H, d, $J = 8,2$ Hz).</p> <p>ESI-MS m/z: 520 (M+H)⁺.</p>
19		<p>RMN ^1H (CDCl₃) δ: 0,92-1,06 (2H, m), 1,22-1,31 (3H, m), 1,33-1,47 (2H, m), 1,48-1,60 (7H, m), 1,83-1,91 (2H, m), 1,98-2,10 (2H, m), 2,19-2,31 (1H, m), 2,61 (2H, q, $J = 7,5$ Hz), 3,22 (2H, dd, $J = 6,4, 6,4$ Hz), 3,42 (3H, s), 5,73 (2H, s), 7,08 (2H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,25-7,31 (1H, m), 7,55 (2H, d, $J = 8,2$ Hz).</p> <p>ESI-MS m/z: 534 (M+H)⁺.</p>
20		<p>RMN ^1H (DMSO-<i>d</i>₆) δ: 0,85-0,89 (4H, m), 1,36 (6H, s), 1,98-2,02 (1H, m), 4,48 (2H, d, $J = 6,4$ Hz), 5,50 (1H, s), 5,74 (2H, s), 7,24 (2H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,32 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,70 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,84 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 8,27 (1H, t, $J = 6,4$ Hz).</p> <p>ESI-MS: m/z 526 (M+H)⁺.</p>

[Tabla 1-6]

21		RMN H^1 (DMSO- d_6) δ : 0,84-0,95 (2H, m), 1,16-1,27 (2H, m), 1,45 (6H, s), 1,70-1,74 (2H, m), 1,84-1,88 (2H, m), 2,10 (1H, tt, $J = 12,1, 3,3$ Hz), 2,26 (3H, s), 2,49-2,52 (1H, m), 3,07 (2H, t, $J = 6,4$ Hz), 5,44 (2H, s), 5,54 (1H, s), 6,99 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,13 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 8,05 (1H, t, $J = 6,0$ Hz), 12,03 (1H, s).
		ESI-MS m/z : 472 (M+H) $^+$.
22		RMN H^1 (CDCl $_3$) δ : 0,92-1,06 (2H, m), 1,35-1,49 (2H, m), 1,49-1,60 (7H, m), 1,81-1,90 (2H, m), 2,00-2,10 (2H, m), 2,21-2,34 (4H, m), 3,25 (2H, dd, $J = 6,4, 6,4$ Hz), 3,39 (3H, s), 5,67 (2H, s), 7,06-7,13 (5H, m).
		ESI-MS: m/z 486 (M+H) $^+$.
23		RMN H^1 (DMSO- d_6) δ : 0,84-0,95 (2H, m), 1,16-1,29 (3H, m), 1,45 (6H, s), 1,70-1,74 (2H, m), 1,84-1,88 (2H, m), 2,07-2,15 (1H, m), 3,07 (2H, t, $J = 6,4$ Hz), 5,47 (2H, s), 5,56 (1H, s), 7,16-7,20 (4H, m), 8,04 (1H, t, $J = 6,0$ Hz), 12,04 (1H, s ancho).
		ESI-MS m/z : 476 (M+H) $^+$.
24		RMN H^1 (CDCl $_3$) δ : 0,93-1,07 (2H, m), 1,36-1,48 (2H, m), 1,50-1,66 (7H, m), 1,84-1,92 (2H, m), 2,00-2,09 (2H, m), 2,22-2,32 (1H, m), 3,25 (2H, dd, $J = 6,4, 6,4$ Hz), 5,66 (2H, s), 7,11 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,19 (1H, t, $J = 6,0$ Hz), 7,26-7,29 (2H, m).
		ESI-MS m/z : 492, 494 (M+H) $^+$.

[Tabla 1-7]

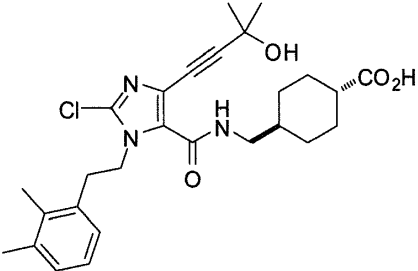
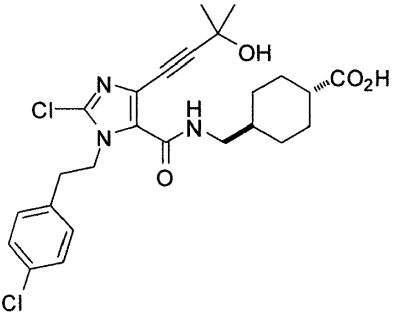
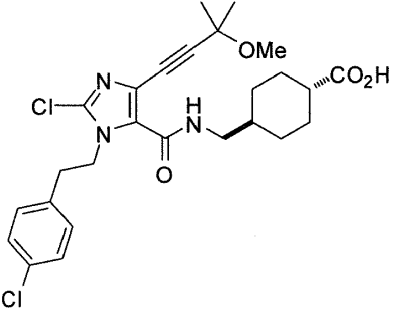
25		RMN H^1 (CDCl $_3$) δ : 0,92-1,07 (2H, m), 1,35-1,49 (2H, m), 1,49-1,60 (7H, m), 1,81-1,91 (2H, m), 2,00-2,10 (2H, m), 2,21-2,40 (1H, m), 3,25 (2H, dd, $J = 6,4, 6,4$ Hz), 3,40 (3H, s), 5,67 (2H, s), 7,13 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,17 (1H, t, $J = 6,0$ Hz), 7,28 (2H, d, $J = 8,2$ Hz).
		ESI-MS: m/z 506 (M+H) $^+$.
26		RMN H^1 (CDCl $_3$) δ : 0,93-1,06 (2H, m), 1,34-1,48 (2H, m), 1,49-1,58 (1H, m), 1,63 (6H, s), 1,82-1,90 (2H, m), 1,96-2,04 (2H, m), 2,19-2,28 (1H, m), 3,25 (2H, dd, $J = 6,4, 6,4$ Hz), 3,66 (3H, s), 5,77 (2H, s), 7,19 (1H, t, $J = 6,0$ Hz), 7,35 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 7,43 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,55 (1H, d, $J = 7,8$ Hz).
		ESI-MS m/z : 526 (M+H) $^+$.
27		RMN H^1 (CDCl $_3$) δ : 0,93-1,06 (2H, m), 1,35-1,48 (2H, m), 1,53-1,63

		(7H, m), 1,83-1,91 (2H, m), 2,00-2,08 (2H, m), 2,21-2,31 (1H, m), 3,25 (2H, dd, $J = 6,4, 6,4$ Hz), 5,70 (2H, s), 6,82-6,87 (1H, m), 6,92-6,99 (2H, m), 7,18-7,23 (1H, m), 7,24-7,31 (1H, m).
		ESI-MS m/z : 576 (M+H) ⁺ .
28		RMN H ¹ (CDCl ₃) δ : 0,93-1,06 (2H, m), 1,34-1,48 (2H, m), 1,49-1,59 (7H, m), 1,82-1,90 (2H, m), 2,01-2,09 (2H, m), 2,21-2,32 (1H, m), 3,25 (2H, dd, $J = 6,4, 6,4$ Hz), 3,40 (3H, s), 5,71 (2H, s), 6,84-6,89 (1H, m), 6,94-7,00 (2H, m), 7,18 (1H, t, $J = 6,0$ Hz), 7,24-7,31 (1H, m).
		ESI-MS m/z : 490 (M+H) ⁺ .

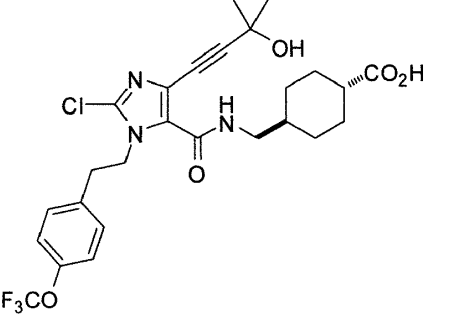
[Tabla 1-8]

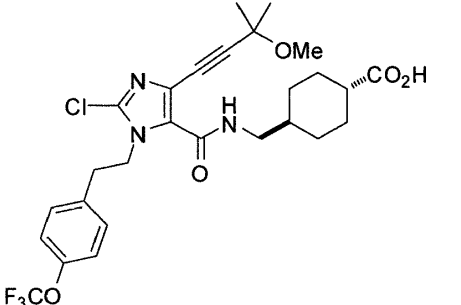
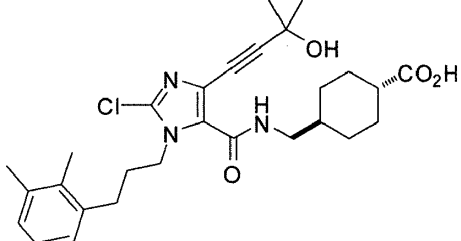
29		RMN H ¹ (CD ₃ OD) δ : 0,94-1,07 (2H, m), 1,31-1,43 (2H, m), 1,51-1,61 (7H, m), 1,78-1,86 (2H, m), 1,94-2,02 (2H, m), 2,16-2,26 (1H, m), 3,18 (2H, dd, $J = 6,4, 6,4$ Hz), 5,56 (2H, s), 6,95-7,00 (1H, m), 7,09-7,16 (1H, m), 7,20-7,28 (1H, m), 7,96-8,02 (1H, m).
		ESI-MS m/z : 494 (M+H) ⁺ .
30		RMN H ¹ (CDCl ₃) δ : 0,95-1,08 (2H, m), 1,36-1,49 (2H, m), 1,51-1,60 (7H, m), 1,84-1,93 (2H, m), 2,02-2,10 (2H, m), 2,23-2,33 (1H, m), 3,26 (2H, dd, $J = 6,4, 6,4$ Hz), 3,40 (3H, s), 5,66 (2H, s), 6,94-6,99 (1H, m), 7,00-7,15 (2H, m), 7,22 (1H, t, $J = 6,4$ Hz).
		ESI-MS m/z : 508 (M+H) ⁺ .
31		RMN H ¹ (CDCl ₃) δ : 0,95-1,09 (2H, m), 1,37-1,50 (2H, m), 1,51-1,68 (7H, m), 1,85-1,93 (2H, m), 2,00-2,09 (2H, m), 2,22-2,32 (1H, m), 3,25 (2H, dd, $J = 6,4, 6,4$ Hz), 5,80 (2H, s), 7,26-7,31 (1H, m), 7,65 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,73 (1H, dd, $J = 8,3, 1,8$ Hz), 8,65 (1H, d, $J = 1,8$ Hz).
		ESI-MS m/z : 527 (M+H) ⁺ .
32		RMN H ¹ (CDCl ₃) δ : 0,93-1,06 (2H, m), 1,34-1,48 (2H, m), 1,49-1,58 (1H, m), 1,63 (6H, s), 1,82-1,90 (2H, m), 1,96-2,04 (2H, m), 2,19-2,28 (1H, m), 3,25 (2H, dd, $J = 6,4, 6,4$ Hz), 3,66 (3H, s), 5,77 (2H, s), 7,19 (1H, t, $J = 6,0$ Hz), 7,35 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 7,43 (1H d, $J = 7,8$ Hz), 7,55 (1H, d, $J = 7,8$ Hz).
		ESI-MS m/z : 473 (M+H) ⁺ .

[Tabla 1-9]

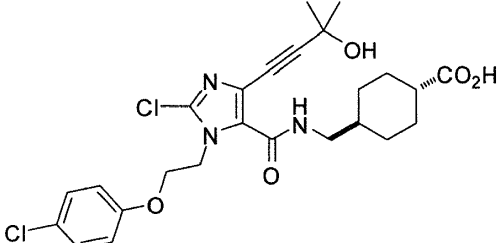
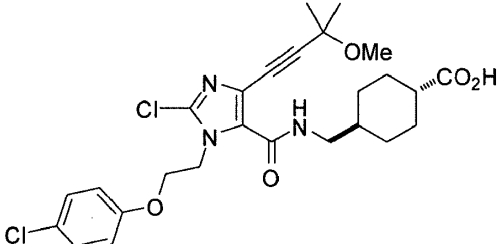
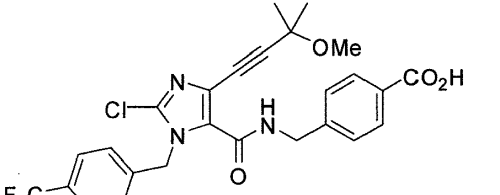
33		<p>RMN H^1 (DMSO-d_6) δ: 0,92-1,03 (2H, m), 1,20-1,32 (2H, m), 1,46-1,55 (7H, m), 1,79-1,94 (4H, m), 2,09-2,17 (1H, m), 2,19 (3H, s), 2,29 (3H, s), 2,96 (2H, t, $J = 7,4$ Hz), 3,13 (2H, dd, $J = 6,4, 6,4$ Hz), 4,35 (2H, t, $J = 7,4$ Hz), 5,58 (1H, s), 6,82 (2H, d, $J = 6,8$ Hz), 6,97 (2H, dd, $J = 7,8, 7,4$ Hz), 7,04 (2H, d, $J = 7,4$ Hz), 7,87 (1H, t, $J = 6,0$ Hz), 12,03 (1H, s).</p> <p>ESI-MS: m/z 500 (M+H)$^+$.</p>
34		<p>RMN H^1 (DMSO-d_6) δ: 0,98-1,04 (2H, m), 1,19-1,24 (2H, m), 1,46-1,56 (7H, m), 1,78-1,95 (4H, m), 2,08-2,20 (1H, m), 2,92 (2H, t, $J = 6,9$ Hz), 3,12 (2H, dd, $J = 6,4, 6,4$ Hz), 4,42 (2H, t, $J = 7,3$ Hz), 5,58 (1H, s), 7,11 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,34 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,91 (1H, t, $J = 6,0$ Hz), 12,03 (1H, s).</p> <p>ESI-MS: m/z 504 (M-H)$^-$.</p>
35		<p>RMN H^1 (DMSO-d_6) δ: 0,95-1,04 (2H, m), 1,20-1,32 (2H, m), 1,46-1,55 (7H, m), 1,78-1,92 (4H, m), 2,10-2,21 (1H, m), 2,91 (2H, t, $J = 6,9$ Hz), 3,11 (2H, dd, $J = 6,4, 6,4$ Hz), 3,29 (3H, s), 4,38 (2H, t, $J = 6,9$ Hz), 7,12 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,34 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,14 (1H, t, $J = 6,0$ Hz), 12,04 (1H, s).</p> <p>ESI-MS: m/z 520 (M+H)$^+$.</p>

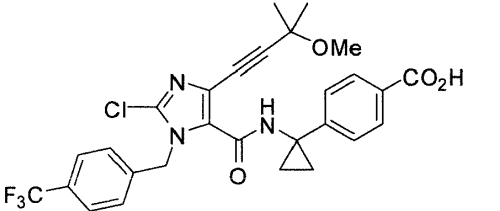
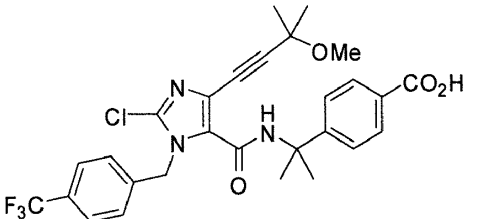
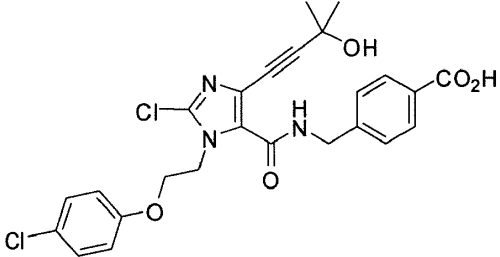
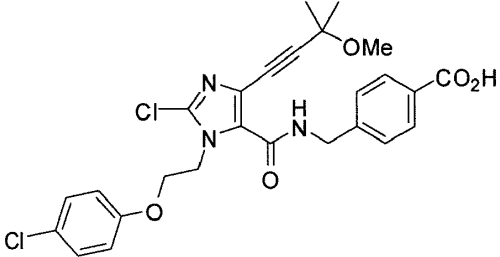
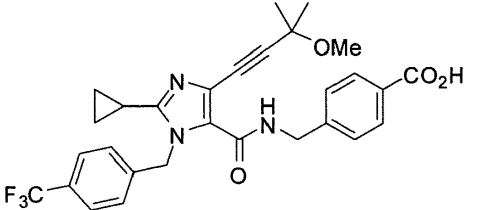
[Tabla 1-10]

36		<p>RMN H^1 (DMSO-d_6) δ: 0,98-1,04 (2H, m), 1,19-1,24 (2H, m), 1,46-1,56 (7H, m), 1,78-1,95 (4H, m), 2,08-2,20 (1H, m), 2,92 (2H, t, $J = 6,9$ Hz), 3,12 (2H, dd, $J = 6,4, 6,4$ Hz), 4,42 (2H, t, $J = 7,3$ Hz), 5,58 (1H, s), 7,11 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,34 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,91 (1H, t, $J = 6,0$ Hz), 12,03 (1H, s).</p> <p>ESI-MS: m/z 556 (M+H)$^+$.</p>
----	---	--

37		<p>RMN H^1 (DMSO-d_6) δ: 0,92-1,03 (2H, m), 1,20-1,31 (2H, m), 1,46-1,52 (7H, m), 1,78-1,95 (4H, m), 2,10-2,18 (1H, m), 2,96 (2H, t, $J = 6,9$ Hz), 3,11 (2H, dd, $J = 6,4, 6,4$ Hz), 3,29 (3H, s), 4,39 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 7,23 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,29 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 8,15 (1H, t, $J = 6,0$ Hz), 12,04 (1H, s).</p> <p>ESI-MS: m/z 568 (M-H)$^-$.</p>
38		<p>RMN H^1 (DMSO-d_6) δ: 0,90-1,00 (2H, m), 1,19-1,29 (3H, m), 1,45 (6H, s), 1,78-1,89 (7H, m), 2,09 (3H, s), 2,10-2,18 (2H, m), 2,21 (3H, s), 3,12 (2H, t, $J = 6,4$ Hz), 4,28 (2H, t, $J = 7,1$ Hz), 5,56 (1H, s), 6,92-6,98 (3H, m), 8,04 (1H, t, $J = 6,0$ Hz), 12,03 (1H, s ancho).</p> <p>ESI-MS m/z: 512 (M-H)$^-$.</p>

[Tabla 1-11]

39		<p>RMN H^1 (DMSO-d_6) δ: 0,90-1,02 (2H, m), 1,18-1,32 (2H, m), 1,45-1,55 (7H, m), 1,78-1,92 (4H, m), 2,08-2,18 (1H, m), 3,11 (2H, dd, $J = 6,4, 6,4$ Hz), 4,21 (2H, t, $J = 5,0$ Hz), 4,62 (2H, t, $J = 5,0$ Hz), 5,54 (1H, s), 6,89 (2H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,30 (2H, d, $J = 9,2$ Hz), 8,02 (1H, t, $J = 6,0$ Hz), 12,02 (1H, s).</p> <p>ESI-MS: m/z 522 (M+H)$^+$.</p>
40		<p>RMN H^1 (DMSO-d_6) δ: 0,91-1,02 (2H, m), 1,20-1,29 (2H, m), 1,45-1,55 (7H, m), 1,76-1,92 (4H, m), 3,09 (2H, dd, $J = 6,4, 6,4$ Hz), 3,28 (3H, s), 4,20 (2H, t, $J = 5,0$ Hz), 4,59 (2H, t, $J = 5,0$ Hz), 6,89 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,31 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 8,26 (1H, t, $J = 6,0$ Hz), 12,02 (1H, s).</p> <p>ESI-MS: m/z 536 (M+H)$^+$.</p>
41		<p>RMN H^1 (CDCl$_3$) δ: 1,38 (6H, s), 3,28 (3H, s), 4,64 (2H, d, $J = 6,0$ Hz), 5,80 (2H, s), 7,28 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,38 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,54-7,62 (3H, m), 8,07 (2H, d, $J = 8,7$ Hz).</p> <p>ESI-MS m/z: 534 (M+H)$^+$.</p>

42		<p>RMN ^1H (CDCl₃) δ: 1,39-1,47 (4H, m), 1,55 (6H, s), 3,39 (3H, s), 5,74 (2H, s), 7,19 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,28 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,56 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,83 (1H, s), 7,97 (2H, d, $J = 8,7$ Hz).</p> <p>ESI-MS m/z: 560 (M+H)⁺.</p>
[Tabla 1-12]		
43		<p>RMN ^1H (CDCl₃) δ: 1,57 (6H, s), 1,74 (6H, s), 3,44 (3H, s), 5,64 (2H, s), 7,20 (2H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,40 (1H, s), 7,42 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,54 (2H, d, $J = 7,8$ Hz), 8,01 (2H, d, $J = 8,7$ Hz).</p> <p>ESI-MS: m/z 562 (M+H)⁺.</p>
44		<p>RMN ^1H (DMSO-<i>d</i>₆) δ: 1,36 (6H, s), 4,21 (2H, t, $J = 5,0$ Hz), 4,54 (2H, d, $J = 6,0$ Hz), 4,63 (2H, t, $J = 5,0$ Hz), 5,52 (1H, s), 6,86 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,29 (2H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,48 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,89 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 8,65 (1H, t, $J = 6,4$ Hz).</p> <p>ESI-MS: m/z 516 (M+H)⁺.</p>
45		<p>RMN ^1H (DMSO-<i>d</i>₆) δ: 1,34 (6H, s), 3,19 (3H, s), 4,20 (2H, t, $J = 5,0$ Hz), 4,52 (2H, d, $J = 6,0$ Hz), 4,62 (2H, t, $J = 5,0$ Hz), 6,86 (2H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,29 (2H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,47 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,89 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 8,87 (1H, t, $J = 6,0$ Hz).</p> <p>ESI-MS: m/z 530 (M+H)⁺.</p>
46		<p>RMN ^1H (CD₃OD) δ: 0,95-1,00 (4H, m), 1,38 (6H, s), 1,91-2,00 (1H, m), 3,29 (3H, s), 4,55 (2H, ancho, s), 5,80 (2H, s), 7,27 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,35 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,63 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,94 (2H, d, $J = 8,2$ Hz).</p> <p>ESI-MS m/z: 540 (M+H)⁺.</p>

[Tabla 1-13]

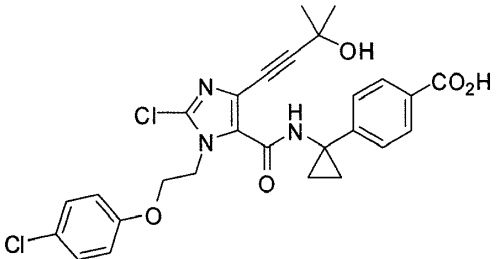
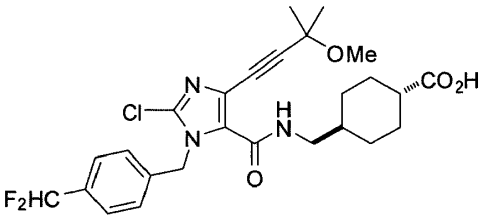
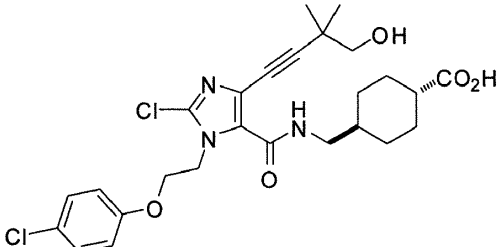
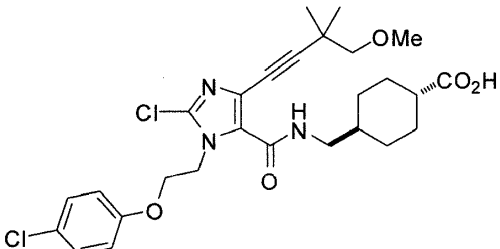
47		RMN H^1 (CDCl ₃) δ : 1,03-1,08 (2H, m), 1,12-1,17 (2H, m), 1,36 (6H, s), 2,08-2,18 (1H, m), 3,25 (3H, s), 4,33 (2H, t, $J = 5,0$ Hz), 4,67 (2H, d, $J = 5,5$ Hz), 4,89 (2H, d, $J = 5,0$ Hz), 6,76 (2H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,20 (2H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,44 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,74 (1H, t, $J = 5,5$ Hz), 8,07 (2H, d, $J = 8,2$ Hz).
		ESI-MS: m/z 536 (M+H) ⁺ .
48		RMN H^1 (CDCl ₃) δ : 0,95-1,05 (2H, m), 1,37-1,60 (9H, m), 1,83-1,92 (2H, m), 2,01-2,10 (2H, m), 2,22-2,32 (1H, m), 3,26 (2H, t, $J = 6,4$ Hz), 3,40 (3H, s), 5,71 (2H, s), 7,12-7,29 (5H, m).
		ESI-MS m/z : 556 (M+H) ⁺ .
49		RMN H^1 (CDCl ₃) δ : 1,37 (6H, s), 3,27 (3H, s), 4,65 (2H, d, $J = 6,0$ Hz), 5,66 (2H, s), 7,10 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,19 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,31 (2H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,56 (1H, t, $J = 5,7$ Hz), 8,06 (2H, d, $J = 7,9$ Hz).
		ESI-MS m/z : 550 (M+H) ⁺ .
50		RMN H^1 (CDCl ₃) δ : 1,50 (3H, s), 1,51 (3H, s), 1,59 (3H, d, $J = 6,9$ Hz), 3,38 (3H, s), 5,21-5,31 (1H, m), 5,60 (1H, d, $J = 15,6$ Hz), 5,75 (1H, d, $J = 15,6$ Hz), 7,13 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,20 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,43 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,48 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 8,08 (2H, d, $J = 8,2$ Hz).
		ESI-MS m/z : 564 (M+H) ⁺ .

[Tabla 1-14]

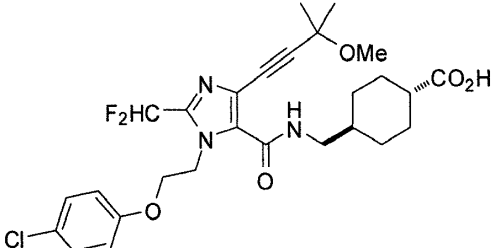
51		RMN H^1 (CDCl ₃) δ : 0,95-1,05 (2H, m), 1,37-1,48 (3H, m), 1,55 (6H, s), 1,85-1,89 (2H, m), 2,03-2,07 (2H, m), 2,23-2,31 (1H, m), 3,25 (2H, t, $J = 6,4$ Hz), 3,40 (3H, s), 5,69 (2H, s), 6,48 (1H, t, $JH-F = 73,7$ Hz), 7,06 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,17-7,22 (3H, m).
		ESI-MS m/z : 538 (M+H) ⁺ .
52		RMN H^1 (CDCl ₃) δ : 1,38 (6H, s), 3,28 (3H, s), 4,66 (2H, d, $J = 6,0$ Hz), 5,71 (2H, s), 6,50 (1H, t, $JH-F = 73,5$ Hz), 7,07 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,22 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,39 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,55 (1H, t, $J = 6,0$ Hz), 8,07 (2H, d, $J = 8,2$ Hz).
		ESI-MS m/z : 532 (M+H) ⁺ .
53		RMN H^1 (CDCl ₃) δ : 0,95-1,05 (2H, m), 1,37-1,48 (3H, m), 1,56

		(6H, s), 1,85-1,89 (2H, m), 2,03-2,07 (2H, m), 2,23-2,31 (1H, m), 3,25 (2H, t, $J = 6,4$ Hz), 3,40 (3H, s), 5,72 (2H, s), 6,49 (1H, t, $J_{H-F} = 73,5$ Hz), 6,95 (1H, s), 7,00-7,05 (2H, m), 7,19 (1H, t, $J = 6,0$ Hz), 7,31 (1H, dd, $J = 8,0, 8,0$ Hz).
		ESI-MS m/z : 538 (M+H) ⁺ .
54		RMN H ¹ (CDCl ₃) δ : 1,39 (6H, s), 3,28 (3H, s), 4,66 (2H, d, $J = 5,5$ Hz), 5,74 (2H, s), 6,49 (1H, t, $J_{H-F} = 73,7$ Hz), 6,98 (1H, s), 7,02-7,07 (2H, m), 7,32 (1H, dd, $J = 8,0, 8,0$ Hz), 7,39 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,56 (1H, t, $J = 5,7$ Hz), 8,07 (2H, d, $J = 8,2$ Hz).
		ESI-MS m/z : 532 (M+H) ⁺ .
[Tabla 1-15]		
55		RMN H ¹ (CDCl ₃) δ : 0,95-1,05 (2H, m), 1,37-1,59 (9H, m), 1,82-1,91 (2H, m), 2,01-2,10 (2H, m), 2,22-2,31 (1H, m), 3,26 (2H, t, $J = 6,4$ Hz), 3,40 (3H, s), 5,67 (2H, s), 6,96-7,02 (2H, m), 7,14-7,22 (3H, m).
		ESI-MS m/z : 490 (M+H) ⁺ .
56		RMN H ¹ (CDCl ₃) δ : 1,38 (6H, s), 3,27 (3H, s), 4,66 (2H, d, $J = 5,5$ Hz), 5,70 (2H, s), 6,99-7,04 (2H, m), 7,20-7,23 (2H, m), 7,39 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,54 (1H, t, $J = 5,7$ Hz), 8,07 (2H, d, $J = 8,2$ Hz).
		ESI-MS m/z : 484 (M+H) ⁺ .
57		RMN H ¹ (CDCl ₃) δ : 1,50 (3H, s), 1,51 (3H, s), 1,59 (3H, d, $J = 6,9$ Hz), 3,38 (3H, s), 5,24-5,32 (1H, m), 5,57 (1H, d, $J = 15,1$ Hz), 5,70 (1H, d, $J = 15,1$ Hz), 6,94-6,99 (2H, m), 7,14-7,21 (2H, m), 7,40-7,48 (3H, m), 8,08 (2H, d, $J = 8,2$ Hz).
		ESI-MS m/z : 498 (M+H) ⁺ .
58		RMN H ¹ (CD ₃ OD) δ : 1,53 (3H, s), 1,54 (3H, s), 1,60 (3H, d, $J = 6,9$ Hz), 4,09-4,22 (2H, m), 4,65-4,75 (2H, m), 5,21 (1H, q, $J = 6,9$ Hz), 6,72 (2H, d, $J = 9,6$ Hz), 7,19 (2H, d, $J = 9,6$ Hz), 7,54 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,99 (2H, d, $J = 8,2$ Hz).
		ESI-MS m/z : 530 (M+H) ⁺ .

[Tabla 1-16]

59		<p>RMN H^1 (CD3OD) δ: 1,41-1,51 (4H, m), 1,55 (6H, s), 4,22 (2H, t, J = 5,3 Hz), 4,73 (2H, t, J = 5,0 Hz), 6,80 (2H, d, J = 9,8 Hz), 7,21 (2H, d, J = 9,6 Hz), 7,38 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,92 (2H, d, J = 8,5 Hz).</p> <p>ESI-MS m/z: 542 (M+H)$^+$.</p>
60		<p>RMN H^1 (CDCl3) δ: 0,92-1,07 (2H, m), 1,34-1,48 (2H, m), 1,48-1,62 (7H, m), 1,80-1,91 (2H, m), 1,98-2,10 (2H, m), 2,20-2,31 (1H, m), 3,24 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,40 (3H, s), 5,75 (2H, s), 6,61 (1H, t, J = 56,3 Hz), 7,19 (1H, t, J = 5,7 Hz), 7,24 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,45 (2H, d, J = 7,8 Hz).</p> <p>ESI-MS m/z: 522 (M+H)$^+$.</p>
61		<p>RMN H^1 (CDCl3) δ: 0,95-1,08 (2H, m), 1,27-1,50 (8H, m), 1,52-1,65 (1H, m), 1,87-2,10 (4H, m), 2,20-2,34 (1H, m), 3,25 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,53 (2H, s), 4,24 (2H, t, J = 5,0 Hz), 4,82 (2H, t, J = 4,8 Hz), 6,74 (2H, d, J = 9,2 Hz), 7,19 (2H, d, J = 9,2 Hz), 7,53 (1H, t, J = 6,0 Hz).</p> <p>ESI-MS m/z: 536 (M+H)$^+$.</p>
62		<p>RMN H^1 (CDCl3) δ: 0,91-1,05 (2H, m), 1,28-1,66 (9H, m), 1,80-1,89 (2H, m), 1,98-2,09 (2H, m), 2,20-2,31 (1H, m), 3,22 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,31 (2H, s), 3,40 (3H, s), 5,78 (2H, s), 7,25 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,56 (1H, t, J = 8,2 Hz).</p> <p>ESI-MS m/z: 554 (M+H)$^+$.</p>

[Tabla 1-17]

63		<p>RMN H^1 (CDCl3) δ: 0,98-1,12 (2H, m), 1,38-1,51 (2H, m), 1,52-1,66 (7H, m), 1,85-1,95 (2H, m), 2,02-2,12 (2H, m), 2,22-2,34 (1H, m), 3,29 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,39 (3H, s), 4,27 (2H, t, J = 5,3 Hz), 4,95 (2H, t, J = 5,3 Hz), 6,74 (2H, d, J = 8,7 Hz), 6,91 (1H, t, JH-F = 52,6 Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,34 (1H, t, J = 5,9 Hz).</p> <p>ESI-MS m/z: 552 (M+H)$^+$.</p>
----	---	--

64		RMN ^1H (CDCl ₃) δ : 1,38 (6H, s), 3,27 (3H, s), 4,28 (2H, t, J = 5,0 Hz), 4,69 (2H, d, J = 5,9 Hz), 4,98 (2H, t, J = 5,3 Hz), 6,73 (2H, d, J = 9,1 Hz), 6,91 (1H, t, $J_{\text{H-F}}$ = 52,6 Hz), 7,20 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,45 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,70 (1H, t, J = 5,9 Hz), 8,08 (2H, d, J = 7,8 Hz).
		ESI-MS m/z : 546 (M+H) ⁺ .
65		RMN ^1H (CD ₃ OD) δ : 0,92-1,03 (2H, m), 1,28-1,61 (9H, m), 1,80-1,88 (2H, m), 1,98-2,08 (2H, m), 2,20-2,30 (1H, m), 3,22 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,55 (2H, s), 5,77 (2H, s), 7,25 (2H, d, J = 9,6 Hz), 7,46 (1H, t, J = 6,2 Hz), 7,56 (2H, d, J = 8,2 Hz).
		ESI-MS m/z : 540 (M+H) ⁺ .
66		RMN ^1H (CDCl ₃) δ : 0,95-1,05 (2H, m), 1,37-1,48 (3H, m), 1,54 (6H, s), 1,85-1,89 (2H, m), 2,03-2,07 (2H, m), 2,24-2,30 (1H, m), 3,26 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,39 (3H, s), 3,77 (3H, s), 5,64 (2H, s), 6,82 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,12 (1H, t, J = 6,2 Hz), 7,17 (2H, d, J = 8,7 Hz).
		ESI-MS m/z : 502 (M+H) ⁺ .

[Tabla 1-18]

67		RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,22-1,34 (4H, m), 1,45 (6H, s), 2,32 (3H, s), 3,28 (3H, s), 5,37 (2H, s), 6,98 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,10 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,17 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,73 (2H, d, J = 8,7 Hz), 9,15 (1H, s).
		ESI-MS m/z : 506 (M+H) ⁺ .
68		RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,27-1,34 (4H, m), 1,45 (6H, s), 2,31 (3H, s), 5,38 (2H, s), 5,56 (1H, s), 6,97 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,10 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,16 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,74 (2H, d, J = 8,7 Hz), 8,97 (1H, s).
		ESI-MS m/z : 492 (M+H) ⁺ .
69		RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 3,27 (3H, s), 4,31 (2H, s), 4,48 (2H, d, J = 6,0 Hz), 5,56 (2H, s), 7,30 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,35 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,71 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,85 (2H, d, J = 8,2 Hz), 8,95 (1H, t, J = 6,0 Hz).
		ESI-MS m/z : 506 (M+H) ⁺ .

Ejemplo de ensayo 1

Ensayo para evaluar la acción antagonista del receptor EP4 de rata mediante el método de análisis del informador

La primera etapa fue la clonación del receptor EP4 de rata. El ARN total se preparó a partir del riñón extraído de ratas. Con el ARN total utilizado como molde, el gen del receptor EP4 de rata se clonó mediante RT-PCR y su región traducida se integró en el vector de expresión pShooter (Invitrogen) para preparar un vector de expresión del receptor EP4 de rata (ratEP4-pShooter).

En la siguiente etapa, se prepararon células que expresaban el receptor EP4 de rata para su uso en el análisis del informador. Se cultivaron células COS-7 (derivadas del riñón de *Cercopithecus aethiops*) en medio de Eagle modificado de Dulbecco (DMEM) (con un suplemento de suero bovino fetal al 10%) en un matraz de cultivo celular de 75 cm². Después de que las células proliferaron a un estado subconfluyente, el medio se retiró y enjuagó con solución salina fisiológica tamponada con fosfato (PBS). Se utilizaron tripsina-EDTA y un medio de crecimiento para recuperar las células, que a continuación se centrifugaron. El sobrenadante se retiró y las células se suspendieron en DMEM. La suspensión celular se sembró en una placa de 96 pocillos a una densidad de 2 × 10⁴ células/100 µL/pocillo y se cultivó. El DMEM se mezcló con reactivo Plus, Lipofectamine 2000, el vector que expresaba el receptor EP4 de rata (ratEP4-pShooter) y un vector informador CRE-LUC (CLONTECH) para preparar una solución de transfección. Tres horas después de la siembra de las células, se retiraron 50 µl del medio y se añadieron 50 µl/pocillo de la solución de transfección, seguido de cultivo durante la noche. Se prepararon células de control negativo utilizando pShooter en lugar del vector que expresaba el receptor. Las células se sembraron en una placa de 96 pocillos para el análisis del informador y se cultivaron.

El medio en la placa de 96 pocillos se retiró y se añadió un compuesto de ensayo en una cantidad de 50 µL/pocillo. Después de un cultivo de aprox. 30 minutos, se añadió una solución de PGE₂ (2 × 10⁻⁸ moles/L) en una cantidad de 50 µL/pocillo (concentración final de PGE₂: 1×10⁻⁸ moles/L). Como control libre de PGE₂, se proporcionaron pocillos a los que se había añadido un medio de prueba en una cantidad de 50 µL/pocillo. Aproximadamente tres horas más tarde, se retiró el medio y se realizó el ensayo del informador de acuerdo con el protocolo que acompaña al kit del sistema de ensayo de luciferasa Steady-Glo. La intensidad luminosa se midió con un lector de microplacas (Fusion-FPa, PerkinElmer) y la actividad antagonista del receptor EP4 (%) se determinó mediante la siguiente fórmula de cálculo:

$$\text{Actividad antagonista del receptor EP4 (\%)} = [1 - (\text{ULR(A,X)} - \text{ULR(0)}) / (\text{ULR(PGE}_2) - \text{ULR(0)})] \times 100$$

ULR (A,X): Intensidad luminosa expresada en unidades de luminiscencia relativa (ULR) para el caso donde el se añadieron tanto compuesto de ensayo (A) X (moles/L) como PGE₂ 10⁻⁸ moles/L;
 ULR (PGE)₂: Intensidad luminosa para el caso donde solo se añadió PGE₂ 10⁻⁸ moles/l;
 ULR (0): Intensidad luminosa para el caso donde no se añadió ni compuesto de ensayo ni PGE₂.

Además, se trazó una curva dosis-respuesta a partir de las actividades antagonistas del receptor EP4 a concentraciones variables de cada compuesto de ensayo y utilizando la siguiente fórmula de aproximación, se calculó la CI₅₀ (la concentración del compuesto de ensayo requerida para inhibir 50% de la actividad de inducción de PGE₂) para determinar la intensidad de la actividad antagonista del receptor EP4 del compuesto. Los resultados se muestran en la Tabla 2:

$$Y = \text{Inferior} - (\text{Superior} - \text{Inferior}) / \{1 + 10^{(\text{LogCI}_{50} - \text{LogX})}\}$$

Inferior: 0
 Superior:100
 X: Concentración del compuesto de ensayo (moles/L)
 Y: Actividad antagonista del receptor EP4 (%)

[Tabla 2]

Tabla 2: Intensidad de la Actividad Antagonista del Receptor EP4

Núm. de Compuesto	CI ₅₀ (nmoles/L)
1	23,8
2	14,1
4	3,0
10	10,9

Núm. de Compuesto	CI ₅₀ (nmoles/L)
16	7,3
20	64,6
21	26,4
22	11,8
39	35,0
40	9,5
41	8,4
42	1,7
44	17,5
45	5,1
47	34,7
50	1,1
51	7,9
52	7,9
54	16,1
56	49,9
60	10,2
61	26,6
64	26,1
67	2,1
68	6,1

(Los valores son cada uno una media geométrica de tres casos).

Ejemplo de ensayo 2

Ensayo para evaluar el efecto antiinflamatorio sobre el edema de la pata inducido por carragenina en ratas

5 Los animales fueron ratas Wistar macho (7 semanas de edad). El volumen de la pata de la pata trasera derecha se midió con un medidor de volumen de pata (PLETHYSMOMETER, Ugo Basile Modelo 7141 o 7150). Una hora después de administrar oralmente un compuesto de ensayo a una dosis de 10 mg/5 mL/kg, un grupo de tratamiento con carragenina recibió una solución de carragenina al 1% p/v y un grupo sin tratamiento recibió agua destilada, cada una administrada por vía subcutánea a la almohadilla plantar de la pata trasera derecha a una dosis de 0,1 mL. 10 Cuatro horas después del tratamiento con carragenina (o agua destilada), se midió el volumen de la pata y se calculó el cambio en el volumen de la pata desde el valor de pretratamiento. El efecto antiinflamatorio del compuesto de ensayo se confirmó utilizando el porcentaje de supresión del edema de la pata (véase a continuación) como indicador. En los modelos experimentales actuales, se utilizó Cerecoxib (inhibidor de COX ya disponible en el 15 mercado como agente antiinflamatorio/analgésico) como control positivo. Cerecoxib, cuando se administró en los modelos actuales, mostró una eficacia máxima a dosis de 10-30 mg/kg y el porcentaje de supresión del edema de la pata como se define a continuación tuvo valores de 32-37 (%) a la máxima eficacia:

$$20 \quad \text{Porcentaje de supresión del edema de la pata (\%)} = \left[\frac{\text{cambio en el volumen de la pata en el grupo de control} - \text{volumen de la pata en cada grupo de tratamiento}}{\text{volumen de la pata en el grupo de control} - \text{volumen de la pata en el grupo sin tratamiento}} \right] \times 100$$

25 Los resultados para los compuestos de la presente invención se proporcionan en la Tabla 3. Se verificó que los derivados de 4-alquinilimidazol de la presente invención tenían un efecto antiinflamatorio en vista de su porcentaje de supresión del edema de la pata.

[Tabla 3]

Tabla 3: Efecto antiinflamatorio sobre el edema de pata inducido por carragenina en ratas

Núm. de Compuesto	Porcentaje de supresión de edema en la pata (%)
10	26
22	19
39	22
40	29
42	28
47	26
(Los valores son las medias de 5 a 8 casos)	

Ejemplo de ensayo 3**5 Ensayo para evaluar el efecto analgésico sobre la hiperalgesia inducida por carragenina en ratas**

Los animales fueron ratas macho SD (5 semanas de edad). Antes del tratamiento con carragenina (o agua destilada), se midieron los umbrales nociceptivos de las ratas en la pata trasera derecha mediante el método Randall-Selitto y se dividieron en un grupo de tratamiento con carragenina y un grupo sin tratamiento para proporcionar uniformidad en el umbral nociceptivo. El grupo de tratamiento con carragenina recibió una solución de carragenina al 1% p/v y el grupo sin tratamiento recibió agua destilada, cada una administrado por vía subcutánea a la almohadilla plantar de la pata trasera derecha a una dosis de 0,1 mL. Cinco horas después del tratamiento, se midieron los umbrales nociceptivos y se seleccionaron los individuos en los que se habían reducido los umbrales y se agruparon de tal manera que no hubo diferencia intergrupala en el umbral. Seis horas después del tratamiento, cada compuesto de ensayo se administró por vía oral a una dosis de 10 mg/5 mL/kg. Al grupo de control se le administró metilcelulosa al 0,5%. Dos horas después de la administración del compuesto de ensayo (8 horas después del tratamiento), se midió el umbral nociceptivo. Se encontró que los animales en el grupo de compuesto de ensayo que tenían umbrales nociceptivos mayores que [(el umbral nociceptivo medio del grupo control) + 2 × desviación típica] eran "animales eficaces" y se calculó el porcentaje de eficacia de cada compuesto.

Los resultados se muestran en la Tabla 4. Se verificó que los derivados de 4-alquínimidazol de la presente invención tenían un efecto analgésico en vista de su porcentaje de efectividad.

[Tabla 4]

Tabla 4: Efecto analgésico sobre la hiperalgesia inducida por carragenina en ratas

Núm. de Compuesto	Porcentaje de efectividad (%)
10	100
22	83
39	100
40	100
42	83
44	50
45	50
47	67
67	100
(Los valores son las medias de 5 a 7 casos).	

Ejemplo de ensayo 4**30 Ensayo para evaluar los efectos antiinflamatorios y analgésicos en la artritis inducida por adyuvante en ratas**

Los animales fueron ratas Lewis macho (6 semanas de edad). Se administró una solución de coadyuvante (2 mg/ml) por vía intradérmica a la almohadilla plantar de la pata trasera izquierda de cada animal a una dosis de 0,1 mL para crear un modelo de artritis. El volumen de la pata se midió con un medidor de volumen de pata (PLETHYSMOMETER, Ugo Basile Modelo 7141). Para la evaluación de los umbrales del dolor, se usó una sonda

adosada al sitio del sensor de medición de la aplicación de presión (PAM, Ugo Basile Modelo 38500) para girar la planta del pie de una rata hacia arriba (dorsiflexión) hasta que dio una indicación de dolor o incomodidad (vocalización) y se midió la carga que se estaba aplicando. Ocho días después del tratamiento con el adyuvante, se midieron el volumen de la pata y el umbral del dolor de cada pie tratado y los animales se agruparon para la administración oral de cada compuesto de ensayo (0,3 mg/kg) que se realizó durante nueve días con un programa de una vez al día comenzando el día 9 y terminando el día 17 después del tratamiento. El día 18 después del tratamiento, se midieron el volumen de la pata y el umbral del dolor de cada pie no tratado.

El efecto antiinflamatorio del compuesto de prueba se confirmó utilizando el porcentaje de supresión del edema de la pata como indicador.

$$\text{Porcentaje de supresión del edema de la pata (\%)} = \frac{[(\text{cambio en el volumen de la pata en el grupo de control} - \text{volumen de la pata en cada grupo de tratamiento}) / (\text{volumen de la pata en el grupo de control} - \text{volumen de la pata en el grupo sin tratamiento})] \times 100}$$

En cuanto al efecto analgésico, se encontró que los animales en el grupo de compuesto de ensayo que tenían umbrales nociceptivos mayores que [(el umbral nociceptivo medio del grupo control) + 2 × desviación típica] eran "animales eficaces" y se calculó el porcentaje de eficacia de cada compuesto.

Los resultados para el efecto antiinflamatorio se proporcionan en la Tabla 5 y para el efecto analgésico en la Tabla 6. Se verificó que los derivados de 4-alquinilimidazol de la presente invención tienen un efecto antiinflamatorio en vista de su porcentaje de supresión del edema de la pata y un efecto analgésico en vista de su porcentaje de eficacia.

[Tabla 5]

Tabla 5: Efecto antiinflamatorio sobre la artritis inducida por adyuvante en ratas

Núm. de Compuesto	Porcentaje de supresión de edema en la pata (%)
1	54
2	21
10	82
21	53
22	90
42	88
(Los valores son las medias de 8 a 10 casos)	

[Tabla 6]

Tabla 6: Efecto analgésico sobre la artritis inducida por adyuvante en ratas

Núm. de Compuesto	Porcentaje de efectividad (%)
1	30
2	38
10	78
21	20
22	60
42	90
(Los valores son las medias de 8 a 10 casos)	

Ejemplo de ensayo 5

Ensayo para evaluar el efecto analgésico sobre el dolor articular inducido por ácido monoyodoacético en ratas

Los animales fueron ratas macho SD (6 semanas de edad). La rodilla derecha de cada animal se trató intraarticularmente con ácido monoyodoacético (MIA) para inducir dolor en las articulaciones. Tres días después del tratamiento con MIA, se administró un compuesto de ensayo (10 mg/kg) por vía oral y dos horas más tarde, las

cargas en las patas traseras derecha e izquierda se midieron con un probador de incapacidad (Linton). Como se observó después, en los grupos a los que se administraron los Compuestos 10, 22 y 42, se confirmó la supresión del dolor en la articulación de la rodilla derecha tomando como indicador la razón entre las cargas en las patas traseras derecha e izquierda.

5 En consecuencia, también se verificó mediante el Ejemplo de Ensayo 5 que los derivados de 4-alquinilimidazol de la presente invención tienen un efecto analgésico satisfactorio.

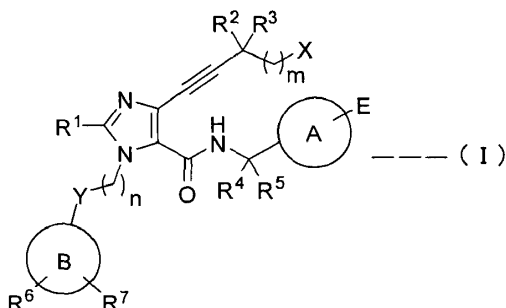
10 **Aplicabilidad industrial**

15 Los derivados de 4-alquinilimidazol (I) de la presente invención tienen una acción antagónica del receptor EP4 superior y son útiles como productos farmacéuticos específicamente destinados al tratamiento de enfermedades asociadas con el receptor EP4. Por ejemplo, son eficaces como fármacos antiinflamatorios y/o analgésicos para enfermedades inflamatorias y enfermedades que implican diversos tipos de dolores. Además, también son útiles para el tratamiento de enfermedades inmunitarias que resultan de inflamaciones evocadas por la destrucción del tejido debido a la activación de células Th1 y/o Th17.

REIVINDICACIONES

1. Un derivado de 4-alquinilimidazol representado por la fórmula general (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

[Fórmula 1]



5

[en donde el anillo A es un ciclohexilo sustituido con E en la posición 4 o un fenilo sustituido con E en la posición 4;

el anillo B es cicloalquilo, arilo o heteroarilo;

10 m es un número entero de cualquiera de 0 a 2;

n es un número entero de cualquiera de 1 a 3;

R¹ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1-C4, grupo alcoxi C1-C4, un átomo de halógeno o un grupo haloalquilo C1-C4;

15 R² y R³ son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C1-C4 o pueden, tomados junto con el átomo de carbono al que R² y R³ son adyacentes, formar un anillo de carbono C3-C6;

R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C4 o pueden, tomados junto con el átomo de carbono al que R⁴ y R⁵ son adyacentes, formar un anillo de carbono C3-C6,

20 y R⁶ y R⁷ son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1-C4, grupo alcoxi C1-C4, un grupo hidroxialquilo C1-C4, un grupo carboxilo, un grupo ciano, un átomo de halógeno, un grupo haloalquilo C1-C4, o un grupo hidroxialcoxi C1-C4;

X es -OR⁸, -NR⁹R¹⁰ o un átomo de halógeno;

R⁸ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1-C4 o un grupo haloalquilo C1-C4;

25 R⁹ y R¹⁰ son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C4 o pueden, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que R⁹ y R¹⁰ son adyacentes, formar un heterociclo que contiene nitrógeno, Y es un enlace sencillo, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre; y

30 E es -CO₂H, -CO₂P, representando P alquilo, proxelilo o medoxomilo, o bioisómero de un grupo carboxilo representado por ácido hidroxámico (-CO-NH-OH), sulfonamida (-NH-SO₂-alquilo C1-C6), acilcianamida (-CO-NH-CN), acilsulfonamida (-CO-NH-SO₂-alquilo C1-C6, -SO₂-NH-CO-alquilo C1-C6), tetrazolilo, oxadiazolonilo, oxadiazoltionilo, oxatiadiazolilo, tiadiazolonilo, triazolitionilo e hidroxiiisoxazolilo].

2. El derivado de 4-alquinilimidazol de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que en la fórmula general (I) anterior, X es-OR⁸ (R⁸ es como se define en la reivindicación 1) y m es 0.

35 3. El derivado de 4-alquinilimidazol de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde en la fórmula general (I) anterior, R² y R³ son ambos un grupo metilo

4. El derivado de 4-alquinilimidazol de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde en la fórmula general (I) anterior, R¹ es un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo ciclopropilo, un átomo de cloro, un grupo difluorometilo o un grupo trifluorometilo.

40

5. El derivado de 4-alquinilimidazol de acuerdo con la reivindicación 4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde en la fórmula general (I) anterior, R¹ es un átomo de cloro

45 6. El derivado de 4-alquinilimidazol de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde en la fórmula (I) anterior, E es -CO₂H o tetrazolilo.

7. El derivado de 4-alquinilimidazol de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde en la fórmula (I) anterior, el anillo B es fenilo, n es 1 e Y es un enlace sencillo.

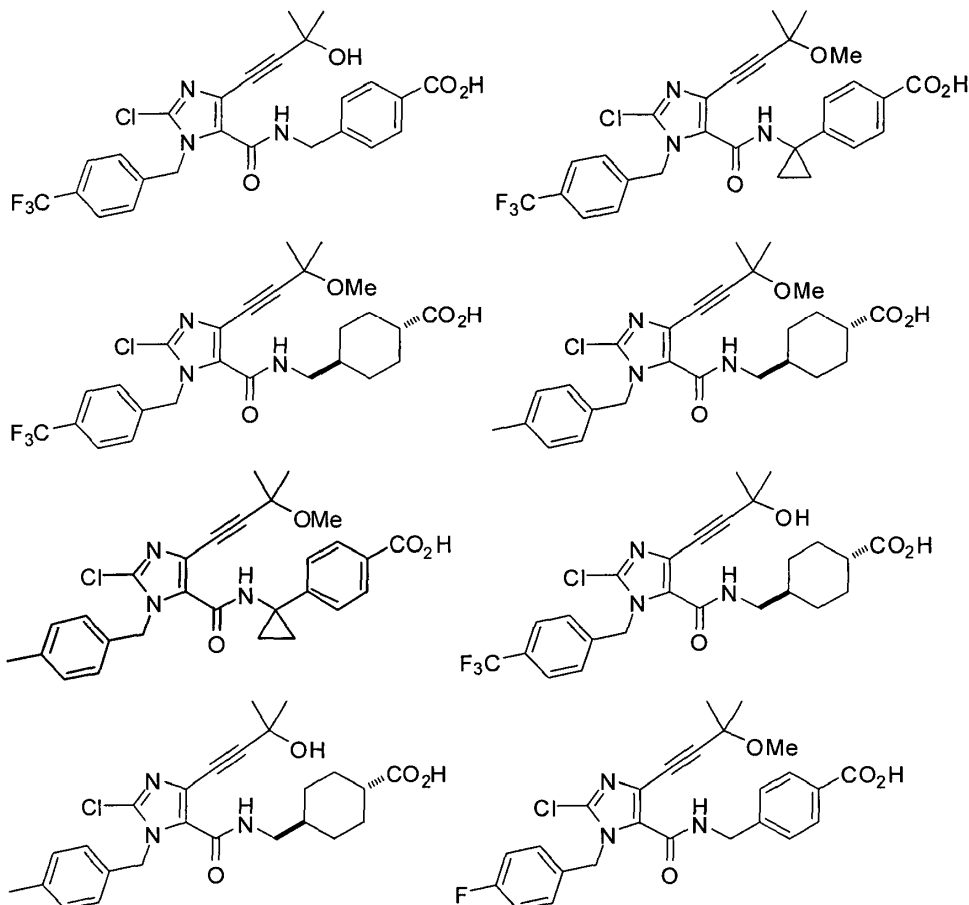
50

8. El derivado de 4-alquinilimidazol de acuerdo con la reivindicación 7 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde en la fórmula (I) anterior, el anillo B es fenilo sustituido con R⁶ en la posición 4, R⁷ es un átomo de

hidrógeno, y R⁶ es cualquiera de un grupo alquilo C1-C4, grupo alcoxi C1-C4, un grupo ciano, un átomo de halógeno, un grupo haloalquilo C1-C4 y un grupo hidroxialcoxi C1-C4.

5 9. 4. El derivado de 4-alquinilimidazol de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto representado por la fórmula (I) anterior es cualquiera de:

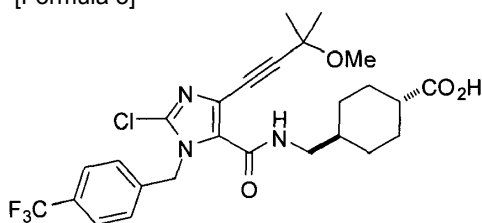
[Fórmula 2]



10

10. El derivado de 4-alquinilimidazol de acuerdo con la reivindicación 9 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto representado por la fórmula (I) anterior es:

[Fórmula 3]



15

11. Un producto farmacéutico que comprende el derivado de 4-alquinilimidazol de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo.

20 12. Un antagonista del receptor EP4 que comprende el derivado 4-alquinilimidazol de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. El producto farmacéutico como se define en la reivindicación 11 para su uso en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria o un dolor inflamatorio.

- 5 14. El producto farmacéutico para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde la enfermedad inflamatoria o dolor inflamatorio es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en dolor artrítico, reumatismo articular, osteoartritis, lumbago, periartrosis escapulo-humeral, síndrome cervico-omo-braquial, tendinitis y tencitis.
15. El producto farmacéutico para su uso de acuerdo con la reivindicación 13 o 14, en donde el tratamiento es antiinflamatorio y/o para alivio del dolor.
- 10 16. El producto farmacéutico como se define en la reivindicación 11 para su uso en el tratamiento de al menos una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en esclerosis múltiple, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, dermatitis atópica, psoriasis y dermatitis de contacto.
17. El producto farmacéutico para su uso de acuerdo con la reivindicación 16, en donde la enfermedad es esclerosis múltiple.