



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 318 045**

51 Int. Cl.:
C07D 233/90 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02772314 .7**

96 Fecha de presentación : **17.09.2002**

97 Número de publicación de la solicitud: **1438296**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **21.07.2004**

54 Título: **Derivados de 1H-imidazol que tienen actividad agonista CB₁, agonista parcial CB₁ o antagonista de CB₁.**

30 Prioridad: **21.09.2001 EP 01203851**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.05.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.05.2009

73 Titular/es: **Solvay Pharmaceuticals B.V.**
C.J. van Houtenlaan 36
1381 CP Weesp, NL

72 Inventor/es: **Kruse, Cornelis, G.;**
Lange, Josephus, H.M.;
Herremans, A.H.J. y
Van Stuivenberg, H.H.

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 318 045 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

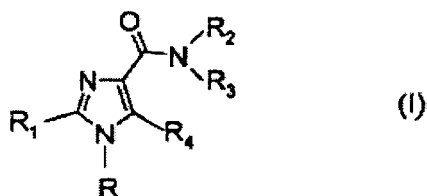
Derivados de 1H-imidazol que tienen actividad agonista CB₁, agonista parcial CB₁ o antagonista de CB₁.

5 La presente invención se refiere a un grupo de nuevos derivados de 1H-imidazol, a métodos para la preparación de estos compuestos, y a composiciones farmacéuticas que contienen uno o más de estos compuestos como un componente activo.

10 Estos derivados de 1H-imidazol son potentes agonistas del receptor de cannabinoides-CB₁, agonistas o antagonistas parciales, útiles para el tratamiento de trastornos psiquiátricos y neurológicos, así como otras enfermedades que implican la neurotransmisión de cannabinoide.

15 Los cannabinoides están presentes en el cáñamo de India *Cannabis sativa* y se han usado durante siglos como agentes medicinales (Mechoulam. R. y Feigenbaum, J.J. *Prog. Med. Chem.* 1987, 24, 159). Sin embargo, solo en los últimos 10 años, la investigación en el área de cannabinoides ha revelado información importante sobre los receptores de cannabinoides y sus agonistas y antagonistas (endógenos). El descubrimiento y la subsiguiente clonación de dos subtipos diferentes de receptores de cannabinoides (CB₁ y CB₂) estimularon la investigación de nuevos antagonistas del receptor de cannabinoide (Munro, S. *et al.*, *Nature* **1993**, 365, 61. Matsuda, L.A. y Bonner, T.I. *Cannabinoid Receptors*, Pertwee. R.G. Ed. **1995**, 117, Academic Press, Londres). Además, las compañías farmacéuticas llegaron a interesarse en el desarrollo de fármacos de cannabinoide para el tratamiento de enfermedades relacionadas con trastornos del sistema cannabinoide (Consroe. P. *Neurobiology of Disease* **1998**, 5, 534. Pop. E. *Curr. Opin. In CPNS Investigational Drugs* **1999**, 1, 587. Greenberg, D.A. *Drug News Perspect.* **1999**, 12, 458. Pertwee. R.G., *Progress in Neurobiology* **2001**, 63, 559). Hasta ahora, se conocen varios antagonistas del receptor de CB₁. Sanofi describe sus congéneres de diarilpirazol como antagonistas selectivos del receptor de CB₁. Un ejemplo representativo es SR-141716A (Dutta, A.K. *et al.*, *Med. Chem. Res.* **1994**, 5, 54. Lan, R. *et al.*, *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 769. Nakamura-Palacios, E.M. *et al.*, *CNS Drug Rev.* **1999**, 5, 43) CP-272871 es un derivado de pirazol, similar a SR141716A, pero menos potente y menos selectivo del subtipo del receptor de CB₁ que SR141716A (Meschler, J.P. *et al.*, *Pharmacol.* **2000**, 60, 1315). Los aminoalquilindoles se han descrito como antagonistas del receptor de CB₁. Un ejemplo representativo es yodopravadolina (AM-630), que se introdujo en 1995. AM-630 es un antagonista del receptor de CB₁ moderadamente activo, en algunos ensayos se comporta como un agonista parcialmente débil (Hosohata, K. *et al.*, *Life Sc.* **1997**, 61, PL115). Los investigadores de Eli Lilly describieron benzofuranos sustituidos con aril-arilo como antagonistas selectivos del receptor de CB₁ (por ejemplo, LY-320135) (Feider, C.C. *et al.*, *J. Pharmacol Exp. Ther.* **1998**, 284-291). Las 3-alquil-5,5'-difenilimidazolidinodionas se describen como ligandos del receptor de cannabinoide, lo cual es indicativo de que son antagonistas canabionides (Kanyonyo. M. *et al.*, *Biorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, 9, 2233). Aventis Pharma reivindicó análogos de diarilmetilenoazetidina como antagonistas del receptor de CB₁ (Mignani. S. *et al.*, Patente FR 2783246, **2000**; *Chem. Abstr.* 2000, 132, 236982). Los pirazoles tricíclicos fueron reivindicados por Sanofi-Synthelabo como antagonistas de CB₁ (Barth. F. *et al.*, patente WO 0132663, **2001** *Chem. Abstr.* 2001, 134, 340504). Un aspecto interesante es que, muchos antagonistas del receptor de CB₁ han sido descritos por tener comportamientos como agonistas inversos *in vitro* (Ladzman. R.S. *et al.*, *Eur. J. Pharmacol.* **1997**, 334, R1). Los cannabinoides de pirazol también han sido descritos como agonistas parciales del receptor CB₁, mostrando efectos canabimiméticos *in vivo* (Wiley. J.L. *et al.*, *J. Pharmacol. Exp Ther.* 2001, 296, 1013). Son conocidos un número de clases de agonistas del receptor de CB₁ tal como por ejemplo los cannabinoides clásicos (por ejemplo, Δ⁹-THC), cannabinoides no clásicos, aminoalquilindoles y eicosanoides (por ejemplo, anandamina). Las revisiones proporcionan un buen panorama del área de investigación de cannabinoides (Mechoulam. R. *et al.*, *Prog. Med. Chem.* **1998**, 35, 199. Lamben. D.M. *Curr. Med. Chem.* 1999, 6, 635. Mechoulam, R. *et al.*, *Eur. J. Pharmacol.* **1998**, 359, 1. Williamson, E.M. y Evans. F.J. *Drugs* **2000**, 60, 1303. Pertwee. R.G. *Addiction Biology* **2000**, 5, 37. Robson, P. *Br. J. Psychiatry* **2001**, 178, 107. Pertwee. R.G. *Prog. Neurobiol.* **2001**, 63, 569. Goya. P; y Jagerovic, N. *Exp. Opin. Ther. Patents* **2000**, 10, 1529. Perwee, R.G. *Gut* **2001**, 48, 859).

50 De manera sorprendente se ha encontrado que los nuevos derivados de 1H-imidazol de fórmula (I), y sales de los mismos, son agonistas potentes, agonistas parciales o antagonistas en los receptores de cannabinoide de CB₁



en donde

65 - R representa fenilo, tienilo, 2-piridinilo, 3-piridinilo, 4-piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo o triazinilo, cuyos grupos pueden estar sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes Y, que pueden ser los mismos o diferentes, del grupo alquilo C₁₋₃ o alcoxi, hidroxilo, halógeno, trifluorometilo, trifluorometiltio, trifluorometoxi, nitro, amino, mono

ES 2 318 045 T3

o dialquil C₁₋₂-amino mono o dialquil C₁₋₂-amido, alcoxicarbonilo C₁₋₃, carboxilo, ciano, carbamoilo y acetilo, o R representa naftilo con la condición de que cuando R es 4-piridinilo, R₄ representa un átomo de halógeno o un grupo ciano, carbamoilo, formilo, acetilo, trifluoroacetilo, fluoroacetilo, propionilo, sulfamoilo, metanosulfonilo, metilsulfanilo o un grupo alquilo C₁₋₄ ramificado o sin ramificar, donde el grupo alquilo C₁₋₄ puede estar sustituido con 1-3 átomos de flúor o con un grupo bromo, cloro, yodo, ciano o hidroxilo,

- R₁ representa fenilo o piridinilo, donde los grupos pueden estar sustituidos con 1 a 4 sustituyentes Y, que pueden ser los mismos o diferentes, donde Y tiene el significado dado anteriormente, o R₁ representa pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo o triazinilo, donde los grupos pueden estar sustituidos con 1-2 sustituyentes Y, que pueden ser los mismos o diferentes o R₁ representa un anillo heterocíclico aromático, provisto de 5 miembros que tiene uno o dos heteroátomos del grupo (N, O, S), donde los heteroátomos pueden ser iguales o diferentes, donde el anillo heterocíclico aromático provisto de cinco miembros puede estar sustituido con 1-2 sustituyentes Y, que pueden ser los mismos o diferentes o R₁ representa naftilo,

- R₂ representa H, alquilo C₁₋₈ ramificado o sin ramificar, cicloalquilo C₃₋₈, alquenilo C₃₋₈, cicloalquenilo C₅₋₈ donde los grupos pueden contener un átomo de azufre, oxígeno o nitrógeno,

- R₃ representa alquilo C₂₋₈ ramificado o sin ramificar, alcoxi C₁₋₈, cicloalquiloxi C₅₋₈, cicloalquilo C₃₋₈, bicicloalquilo C₅₋₁₀, tricicloalquilo C₆₋₁₀, alquenilo C₃₋₈, cicloalquenilo C₅₋₈, donde los grupos opcionalmente pueden contener uno o más heteroátomos del grupo (O, N, S) y donde los grupos pueden estar sustituidos con un grupo hidroxilo o 1-2 grupos alquilo C₁₋₃ o 1-3 átomos de flúor, o R₃ representa un grupo bencilo o fenilo donde los anillos aromáticos pueden estar sustituidos con 1-5 sustituyentes Z, que pueden ser los mismos o diferentes, del grupo alquilo C₁₋₃ o alcoxi, hidroxilo, halógeno, trifluorometilo, trifluorometiltio, trifluorometoxi, nitro, amino, mono o dialquil C₁₋₂-amino, mono o dialquil C₁₋₂-amido, alquil C₁₋₃-sulfonilo, dimetilsulfamido, alcoxicarbonilo C₁₋₃, carboxilo, trifluorometilsulfonilo, ciano, carbamoilo, sulfamoilo y acetilo, o R₃ representa un grupo fenilo o piridinilo, donde los grupos están sustituidos con 1-4 sustituyentes Z, donde Z tiene el significado dado anteriormente,

- o R₃ representa un grupo piridinilo, o R₃ representa un grupo fenilo, con la condición de que R₄ represente un átomo de halógeno o un grupo ciano, carbamoilo, formilo, acetilo, trifluoroacetilo, fluoroacetilo, propionilo, sulfamoilo, metanosulfonilo, metilsulfanilo, o un grupo alquilo C₁₋₄ donde el grupo alquilo C₁₋₄ puede estar sustituido con 1-3 átomos de flúor o con un grupo bromo, cloro, yodo, ciano o hidroxilo,

- o R₃ representa un grupo NR₅R₆ con la condición de que R₂ represente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, en donde

- R₅ y R₆ son los mismos o diferentes y representan alquilo C₁₋₄ ramificado o sin ramificar o R₅ y R₆ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un grupo monocíclico o bicíclico heterocíclico, saturado o insaturado que tiene de 4 a 10 átomos en el anillo donde el grupo heterocíclico contiene uno o dos heteroátomos del grupo (N, O, S), donde los heteroátomos pueden ser iguales o diferentes, donde el grupo heterocíclico puede ser sustituido con un grupo alquilo C₁₋₃ o un grupo hidroxilo, o R₂ y R₃, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un grupo heterocíclico, saturado o insaturado que tiene de 4 a 10 átomos en el anillo donde el grupo heterocíclico contiene 1 ó 2 heteroátomos del grupo (N, O, S), donde los heteroátomos pueden ser iguales o diferentes, donde el grupo heterocíclico puede estar sustituido con un grupo alquilo C₁₋₃ o un grupo hidroxilo,

- R₄ representa un átomo de hidrógeno o halógeno o un grupo ciano, carbamoilo, formilo, acetilo, trifluoroacetilo, fluoroacetilo, propionilo, sulfamoilo, metanosulfonilo, metilsulfanilo o un grupo alquilo C₁₋₄ ramificado o sin ramificar, en donde el grupo alquilo C₁₋₄ puede estar sustituido con 1-3 átomos de flúor o con un bromo, cloro, yodo, ciano o grupo hidroxilo.

Debido a la potente actividad antagonística, agonística parcial o antagonística de CB₁, los compuestos según la invención son adecuados para su uso en el tratamiento de trastornos psiquiátricos tal como psicosis, ansiedad, depresión, déficits de atención, trastornos de memoria, trastornos cognoscitivos, trastornos del apetito, obesidad, adicción, apatía, dependencia de fármacos y trastornos neurológicos tal como trastornos neurodegenerativos, demencia, distonia, parálisis espástica del músculo, temblores, epilepsia, esclerosis múltiple, lesión del cerebro traumática, ataques, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, epilepsia, enfermedad de Huntington, síndrome de Tourette, isquemia cerebral, apoplejía cerebral, trauma craneocerebral, ataques, lesión de la médula espinal, trastornos neuroinflamatorios, esclerosis de placa, encefalitis viral, trastornos relacionados con la desmielinación, así como el tratamiento de trastornos del dolor incluyendo trastornos del dolor neuropático y otras enfermedades que implican la neurotransmisión cannabinoide incluyendo el tratamiento de un ataque séptico, glaucoma, diabetes, cáncer, vómito, náusea, asma, trastornos gastrointestinales, úlceras gástricas, diarrea y trastornos cardiovasculares.

La afinidad de los compuestos de la invención para los receptores de cannabinoides CB₁ se determinó usando preparaciones de membrana de células de ovarios de hámster chino (CHO) en donde el receptor de cannabinoide de CB₁ de seres humanos es transfectado de manera estable junto con [³H]CP-55,940 como radioligando. Después de la incubación de una preparación de membrana celular preparada recientemente con el ligando [³H], con o sin la adición de compuestos de la invención, se realizó la separación del enlace y del ligando libre mediante filtración sobre filtros de fibra de vidrio. La radioactividad en el filtro se mide mediante cuentas de centelleo líquido.

ES 2 318 045 T3

La actividad antagonística de cannabinoide de CB₁ de compuestos de la invención se determinó mediante estudios funcionales usando células CHO en donde los receptores de cannabinoide CB₁ humanos son expresados de manera estable. La adenilil ciclasa se estimuló usando forskolina y se midió mediante la cuantificación de la cantidad de AMP cíclico acumulado. La activación concomitante de receptores de CB₁ mediante agonistas del receptor de CB₁ (por ejemplo, CP-55,940 o (R)-WIN-55,212-2) puede atenuar la acumulación de AMPc inducida por forskolina de una manera dependiente de la concentración. La respuesta mediada por el receptor de CB₁ puede ser antagonizada por antagonistas del receptor de CB₁ tal como los compuestos de la invención.

La actividad agonística o actividad agonística parcial de cannabinoide de los compuestos de la invención se puede determinar de acuerdo a métodos publicados, tal como la valoración *in vivo* de efectos canabimiméticos (Wiley, J. L. *Et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2001**, 296, 1013).

La invención se refiere a racematos, mezclas de diastereómeros y los estereoisómeros individuales de los compuestos que tienen la fórmula (I).

Los compuestos de la invención se pueden llevar en sus formas adecuadas para la administración por medio de procedimientos usuales usando sustancias auxiliares y/o materiales portadores líquidos o sólidos.

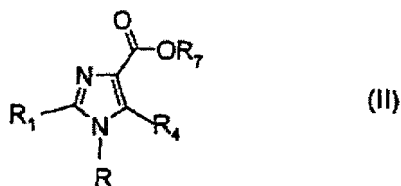
Rutas sintéticas adecuadas para los compuestos de la invención son las siguientes:

Ruta sintética A

Etapas 1

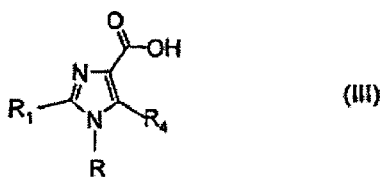
Hidrólisis de éster de un compuesto que tiene la fórmula (II) en donde R₇ representa un grupo alquilo (C₁₋₄) ramificado o sin ramificar o un grupo bencilo

30



esta reacción proporciona un compuesto que tiene la fórmula (III)

45



50

en donde R, R₁ y R₄ tienen los significados tal como se describió anteriormente.

Los intermedios que tienen la fórmula (II), en donde R₇ representa un grupo alquilo (C₁₋₄) ramificado o sin ramificar o un grupo bencilo, se pueden obtener de acuerdo con los métodos conocidos, por ejemplo:

- I. K. **Khanna** *et al.*, *J. Med. Chem.* 2000, 43, 3168-3185.
- N. **Kudo** *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.* 1999, 47, 857-868.
- K. **Tsuji** *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.* 1997, 45, 987-995.
- I. K. **Khanna** *et al.*, *J. Med. Chem.* 1997, 40, 1634-1647.
- M. **Guillemet** *et al.*, *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 547-548.

65

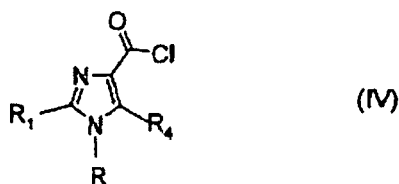
ES 2 318 045 T3

Etapa 2

Reacción de un compuesto que tiene la fórmula (III) con un compuesto que tiene la fórmula R_2R_3NH en donde R_2 y R_3 tienen los significados dados anteriormente a través de los métodos de activación y acoplamiento tal como la formación de un éster activo, o en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como DCC, HBTU, BOP o reactivos similares. Esta reacción proporciona un derivado de 1H-imidazol deseado que tiene la fórmula (I).

(Para más información de los métodos de activación y acoplamiento véase: M. Bodanszky y A. Bodanszky: The Practice of Peptide Synthesis. Spnnger-Verlag. New York. 1994; ISBN: 0-387-57505-7).

Alternativamente, un compuesto que tiene la fórmula (III) se hace reaccionar con un agente de halogenación, por ejemplo cloruro de tionilo ($SOCl_2$). Esta reacción proporciona el cloruro de carbonilo correspondiente (IV).

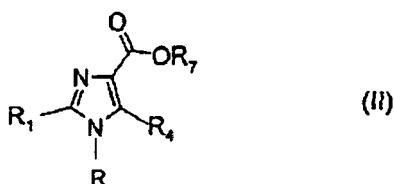


La reacción de un compuesto que tiene la fórmula (IV) con un compuesto que tiene la fórmula R_2R_3NH en donde R_2 y R_3 tienen los significados dados anteriormente, produce un derivado de 1H-imidazol que tiene la fórmula (I). Esta reacción preferiblemente se realiza en presencia de una base orgánica tal como por ejemplo diisopropiletilamina (DIPEA) o trietilamina.

Alternativamente, un compuesto que tiene la fórmula (II) se hace reaccionar en una reacción de amidación con un compuesto que tiene la fórmula R_2R_3NH en donde R_2 y R_3 tienen los significados dados anteriormente para proporcionar un derivado de 1H-imidazol que tiene la fórmula (I).

Ruta sintética B

La reacción de un compuesto que tiene la fórmula (II), en donde R_4 representa hidrógeno y en donde R , R_1 y R_7 tienen los significados dados anteriormente para el compuesto (II), con un compuesto que tiene la fórmula general $R_4'-X$, en donde X representa un grupo saliente y R_4' representa un grupo alquilo C_{1-4} , donde el grupo alquilo puede estar sustituido con 1-3 átomos de flúor o en donde R_4' representa un radical ciano, formilo, acetilo, trifluoroacetilo, fluoroacetilo, metilsulfanilo o propionilo o un átomo de halógeno. Esta reacción se realiza en presencia de una base fuerte no nucleófila tal como diisopropilamida de litio (LDA), preferiblemente bajo condiciones anhidras en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo tetrahidrofurano, y produce un compuesto que tiene la fórmula (II).

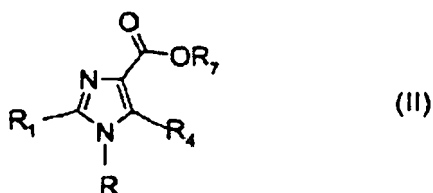


en donde R , R_1 y R_7 tienen los significados que se describieron anteriormente y R_4 representa un grupo alquilo C_{1-4} , donde el grupo alquilo puede estar sustituido con 1-3 átomos de flúor o en donde R_4 representa un grupo ciano, formilo, acetilo, trifluoroacetilo, fluoroacetilo, metilsulfanilo o propionilo, o un átomo de halógeno.

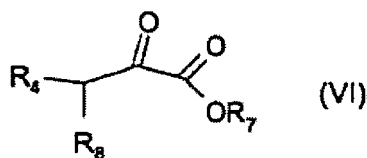
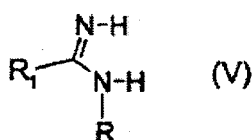
Los compuestos de fórmula general (II) que se han obtenido de acuerdo a la ruta de síntesis B se pueden convertir a compuestos de fórmula general (I) en forma análoga a los procedimientos descritos en la ruta de síntesis A, etapa 1 de la ruta A o la etapa 2 de la ruta A (véase anteriormente).

Ruta sintética C

Los compuestos que tienen la fórmula (II)



15 en donde R_4 representa un grupo alquilo C_{1-4} ramificado o sin ramificar, donde el grupo alquilo C_{1-4} puede estar substituido con 1 a 3 átomos de flúor, y en donde R , R_1 tienen los significados dados anteriormente y R_7 representa un grupo alquilo (C_{1-4}) ramificado o sin ramificar o un grupo bencilo, puede sintetizarse haciendo reaccionar un compuesto que tiene la fórmula (V) o su tautómero, en donde R y R_1 tienen los significados dados anteriormente, con un compuesto que tiene la fórmula (VI)



30 en donde R_4 representa un grupo alquilo C_{1-4} ramificado o sin ramificar, donde el grupo alquilo C_{1-4} puede estar substituido con 1 a 3 átomos de flúor y R_8 representa un grupo saliente, por ejemplo un sustituyente de bromo, y R_7 representa un grupo alquilo (C_{1-4}) ramificado o sin ramificar o un grupo bencilo. La reacción se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente orgánico, por ejemplo en 2-propanol o en N-metil-2-pirrolidinona (NMP). La adición de un ácido similar al ácido trifluoacético (TFA) durante la reacción puede potenciar la formación de los compuestos que tienen la fórmula (II).

35 La síntesis de amidinas de fórmula (V) en la que R_1 es un grupo fenilo sin sustituir fue descrita por Li *et al.* ("Facile Synthesis of Amidines via Intermolecular Reductive Coupling of Nitriles with Azobenzene Promoted by Samarium Diodide", *Chinese Chemical Letters*, **11**(6), 495-498, 2000 y *Chemical Abstracts*, **133**, no. 18, 30 Octubre 2000, XP-002186058).

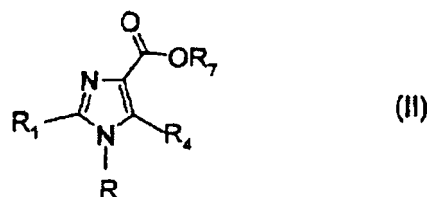
40 (Para mayor información acerca del concepto de grupo saliente véase: *M.B. Smith y J. March: Advanced organic chemistry*, p. 275, 5ª ed., (2001) John Wiley & Sons, New York, ISBN: 0-471-58589-0).

45 Los compuestos de la fórmula general (II) que se han obtenido de acuerdo a la ruta de síntesis C se pueden convertir en los compuestos de fórmula general (I) de forma análoga a los procedimientos descritos en la ruta de síntesis A, etapa 1 de la ruta A o etapa 2 de la ruta A (véase anteriormente).

50 Los compuestos de la invención que tienen la fórmula (VI) se pueden obtener de acuerdo con los métodos conocidos, por ejemplo: P. Seifert *et al.* *Helv. Chim. Acta.* **1950**, **33**, 725.

Ruta sintética D

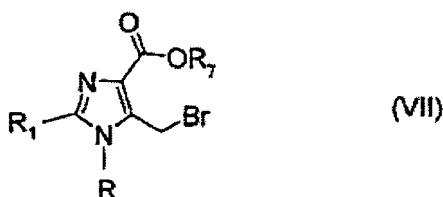
55 Reacción de un compuesto que tiene la fórmula (II)



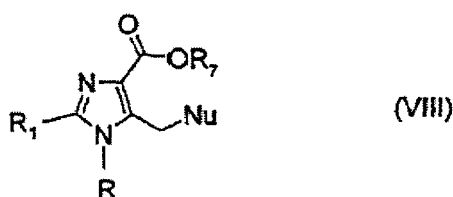
65 en donde R_4 representa un grupo metilo y R , R_1 tienen los significados dados anteriormente y R_7 representa un grupo alquilo (C_{1-4}) ramificado o sin ramificar o un grupo bencilo con un compuesto de brominación regioselectivo tal

ES 2 318 045 T3

como N-bromo-succinimida (NBS) en un disolvente orgánico tal como CCl₄ en presencia de un iniciador de radical libre como el peróxido de dibenzóilo que proporciona un compuesto de la fórmula (VII)



15 en donde R, R₁ y R₇ tienen los significados dados anteriormente. La reacción de un compuesto que tiene la fórmula (VII) (*análogos al método descrito en Mathews, W.B. et al., J. Label. Compds. Radiopharm., 1999, 42, 589*) con, por ejemplo, KCl, KI, KF o KCN proporciona un compuesto de la fórmula (VIII)



30 en donde R, R₁ y R₇ tienen los significados dados anteriormente y Nu representa un grupo cloro, yodo, flúor o ciano. La reacción preferiblemente se realiza en presencia de una base débil como NaHCO₃ o en presencia de un éter corona o un criptando. (Para mayor información acerca de los éteres corona y criptandos véase *M.B. Smith y J. March: Advanced organic chemistry, p. 105, 5ª ed., (2001) John Wiley & Sons, New York, ISBN: 0-471-58589-0*).

35 Los compuestos de fórmula general (VII) o (VIII) que se han obtenido de acuerdo a la ruta de síntesis D se pueden convertir en compuestos de fórmula general (I) de forma análoga a los procedimientos descritos en la ruta de síntesis A, etapa 1 de la ruta A, o etapa 2 de la ruta A (véase anteriormente).

Ejemplo 1

40 Parte A

A una disolución 1M de bis (trimetilsilil) amida de sodio en THF (70 mL) se añade gota a gota una disolución de 4-cloroanilina (8,86 g, 69,5 mmol) en THF anhidro en una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar la mezcla durante 20 minutos, se añade una disolución de 2,4-diclorobenzonitrilo (12 g, 70 mmol) en THF. La mezcla resultante se agita durante la noche, se vierte en agua-hielo (400 mL) y se extrae con diclorometano, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra a vacío para proporcionar un aceite amarillo (15,7 g). La cristalización a partir de una mezcla de diclorometano/heptano, y el posterior lavado con éter metil-t-butílico proporciona N-(4-clorofenil)-2,4-diclorobencenocarboxamidina (8,66 g, rendimiento 42%) como un sólido amarillo. Punto de fusión (MP): 93-95°C.

50 De forma análoga se preparó:

- N-(4-bromofenil)-2,4-diclorobencenocarboxamidina. PF: 117-119°C.

55 Parte B

Una mezcla de N-(4-clorofenil)-2,4-diclorobencenocarboxamidina (2,00 g, 6,68 mmol), 3-bromo-2-oxopropoato de etilo (2,65 g, 13,6 mmol) y NaHCO₃ (1,12 g, 13,3 mmol) en 2-propanol se agita a temperatura de reflujo durante 20 horas. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla se concentra a vacío y el residuo es suspendido en diclorometano, lavado con agua (3 x 50 mL) y salmuera (3 x 50 mL). Las capas acuosas se extraen con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran a vacío para producir el producto bruto marrón (2,0 g). Este producto adicionalmente se purifica por cromatografía de columna (gel de sílice, heptano/EtOAc = 90/10 (v/v)) para producir 1-(4-clorofenil)-2-(2,4-diclorofenil)-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo (0,759 g, rendimiento de 29%) como un aceite amarillo que solidifica lentamente durante el reposo. Punto de fusión: 150-152°C; EM: 395 (MH⁺). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,91 (s, 1H), 7,49 (dd, J=8 Hz, J=2, 1H), 7,29-7,36 (m, 4H), 7,07 (dt, J=8 Hz, J=2 Hz, 2H), 4,44 (q, J= Hz, 2H), 1,42(t, J= Hz, 3H).

ES 2 318 045 T3

Parte C

5 Se disuelve en una mezcla de H₂O/THF (20 mL/20 mL) 1-(4-clorofenil)-2-(2,4-diclorofenil)-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo (0,810 g, 2,06 mmol) y LiOH (0,173 g, 7,20 mmol) y se agita a 50°C durante 16 horas. La mezcla se concentra a vacío para proporcionar ácido 1-(4-clorofenil)-2-(2,4-diclorofenil)-1H-imidazol-4-carboxílico. Se añade cloruro de tionilo (60 mL) y la mezcla se calienta a temperatura de reflujo durante 1 hora y se concentra a vacío para proporcionar cloruro de 1-(4-clorofenil)-2-(2,4-diclorofenil)-1H-imidazol-4-carbonilo bruto.

10 Parte D

15 Se disuelven en diclorometano cloruro de 1-(4-clorofenil)-2-(2,4-diclorofenil)-1H-imidazol-4-carbonilo bruto (919 mg, ~2,39 mmol), 1-aminopiperidina (0,469 g, 4,69 mmol) y trietilamina (0,363 g, 3,59 mmol) y se agitan durante una hora a temperatura ambiente. La mezcla se lava con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (3 x 20 mL), se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra a vacío y se purifica adicionalmente por cromatografía en columna (acetato de etilo, gel de sílice) para proporcionar 1-(4-clorofenil)-2-(2,4-diclorofenil)-N-(piperidin-1-il)-1H-imidazol-4-carboxamida (536 mg, rendimiento de 26% (basado en 1-(4-clorofenil)-2-(2,4-diclorofenil)-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo)). Espectrometría de masas (EM): 449.

20 De forma análoga se preparan:

2. 1-(4-(Clorofenil)-2-(2,4-diclorofenil)-N-(pirrolidin-1H)-1H-imidazol-4-carboxamida; EM: 435.
3. N-(t-butoxi)-1-(4-clorofenil)-2-(2,4-diclorofenil)-1H-imidazol-4-carboxamida; EM:438.
- 25 4. 1-(4-Clorofenil)-2-(2,4-diclorofenil)-N-fenil-1H-imidazol-4-carboxamida; EM: 442.
5. 1-(4-Clorofenil)-N-ciclohexil-2-(2,4-diclorofenil)-1H-imidazol-4-carboxamida; EM: 448.
- 30 6. N-(bencil)-1-(4-clorofenil)-2-(2,4-diclorofenil)-N-metil-1H-imidazol-4-carboxamida; EM:470.
7. 1-[1-(4-clorofenil)-2-(2,4-diclorofenil)-4-(1H-imidazolil)carbonil]hexahidro-1H-azepina; EM:448.
- 35 8. 2-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(piperidin-1-il)-1H-imidazol-4-carboxamida (preparado a partir de 2,4-dicloroanilina y 4-clorobeno-nitrilo); EM: 449.
9. N-(t-Butoxi)-2-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-1H-imidazol-4-carboxamida (preparado a partir de 2,4-dicloroanilina y 4-clorobenzonitrilo); EM: 438.

40 Ejemplo 10

Parte A

45 Se añade diisopropilamina (2,30 g, 22,8 mmol) gota a gota a THF (100 mL) anhidro en una atmósfera de nitrógeno a una temperatura de 0°C. Se añade n-BuLi gota a gota (7,34 mL, disolución 2,5 M en hexano, 18,4 mmol). La disolución resultante se enfría a -78°C. Se añade gota a gota una disolución de 2-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo (6,0 g, 15,2 mmol) en THF anhidro. El color de la mezcla cambia de amarillo a marrón púrpura. La mezcla agitada se calienta a -40°C y se enfría a -78°C y se le permite reposar durante 30 minutos.
50 Se añade gota a gota yoduro de metilo (6,44 g, 45,4 mmol) y la disolución resultante se agita durante 30 minutos a -78°C y después se deja que alcance la temperatura ambiente. La disolución resultante se temple con una disolución acuosa de NH₄Cl, se añade éter dietílico y la capa orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra a vacío para proporcionar un aceite (6,4 g). Este aceite es purificado por cromatografía de columna (tolueno/EtoAc = 10/2 (v/v), gel de sílice), para proporcionar 2-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo (5,3 g, rendimiento del 85%) como un aceite amarillo.

Parte B

60 Se disuelven en H₂O/THF (1:1 (v/v); 50 mL) y se agitan a 50°C durante una hora 2-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo (0,250 g, 0,61 mmol) y LiOH (0,052 g, 2,17 mmol). La mezcla se concentra para proporcionar el ácido 2-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxílico bruto. A esta mezcla se añade SOCl₂ (50 mL) y la mezcla resultante se calienta a temperatura de reflujo durante 1 hora. La mezcla es concentrada para proporcionar cloruro de 2-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-5-metil-1H-imidazol-4-carbonilo.

ES 2 318 045 T3

Parte C

Se disuelven en diclorometano y se agitan durante una hora a temperatura ambiente cloruro de 2-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-5-metil-1H-imidazol-4-carbonilo (1,5 g, 3,75 mmol), 1-aminopiperidina (0,725 g, 7,25 mmol) y trietilamina (0,549 g, 5,44 mmol). La mezcla se lava con una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 , se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra a vacío y se purifica adicionalmente por cromatografía de columna (heptano/acetato de etilo = 1/1 (v/v), gel de sílice) para proporcionar 2-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-5-metil-N-(piperidin-1-il)-1H-imidazol-4-carboxamida (0,220 g, rendimiento del 13%) como una espuma blanca. EM: 463.

De forma análoga se prepararon:

11. N-(t-butoxi)-2-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxamida; EM: 452.
12. 1-(4-clorofenil)-2-(2,4-diclorofenil)-5-metil-N-(piperidin-1-il)-1H-imidazol-4-carboxamida; EM: 463; Punto de fusión: 165-167°C.
13. N-(t-butoxi)-2-(2,4-diclorofenil)-1-(4-clorofenil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxamida; EM: 452.
14. N-(t-butoxi)-1-(4-clorofenil)-2-(2,4-diclorofenil)-5-etil-1H-imidazol-4-carboxamida; Amorfo; EM: 468.
15. 1-(4-clorofenil)-2-(2,4-diclorofenil)-5-etil-N-(piperidin-1-il)-1H-imidazol-4-carboxamida; EM: 477.
16. 1-(4-Bromofenil)-N-(t-butoxi)-2-(2,4-diclorofenil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxamida; Amorfo.
17. 1-(4-Bromofenil)-2-(2,4-diclorofenil)-5-metil-N-(piperidin-1-il)-1H-imidazol-4-carboxamida; PF: >204°C. TLC (gel de sílice. EtOAc) $R_f = 0,3$.
18. 1-(4-Bromofenil)-N-(t-butoxi)-2-(2,4-diclorofenil)-5-etil-1H-imidazol-4-carboxamida; Amorfo. TLC (gel de sílice. CH_2Cl_2 /acetona = 9/1 (v/v)) $R_f = 0,45$.
19. 1-(4-Bromofenil)-2-(2,4-diclorofenil)-5-etil-N-(piperidin-1-il)-1H-imidazol-4-carboxamida; PF >140°C. TLC (gel de Sílice. EtOAc) $R_f = 0,4$.
20. 1-(4-Bromofenil)-N-ciclohexil-2-(2,4-diclorofenil)-5-etil-1H-imidazol-4-carboxamida; Punto de fusión > 135-140°C.
21. 1-(4-Bromofenil)-2-(2,4-diclorofenil)-5-etil-N-(n-pentil)-1H-imidazol-4-carboxamida; Jarabe. TLC (gel de sílice. CH_2Cl_2 /acetona = 19/1 (v/v)) $R_f = 0,4$.

Ejemplo 22

Parte A

A una disolución agitada de 1-(4-bromofenil)-2-(2,4-diclorofenil)-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo (6,10 g, 0,0139 mol) en THF (70 mL) se añade LiOH (0,67 g, 0,0278 mol) y agua (70 mL). La mezcla resultante se agita durante 16 horas a 50°C para proporcionar una disolución incolora. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, se añade HCl (solución 1N, 28 mL) para proporcionar un precipitado aceitoso que solidifica completamente durante una agitación continua y adición de agua (70 mL). El precipitado se recoge por filtración, se lava con agua y se seca a vacío para proporcionar el ácido 1-(4-bromofenil)-2-(2,4-diclorofenil)-1H-imidazol-4-carboxílico (4,92 g, rendimiento del 86%). Punto de fusión: 138-142°C.

Parte B

A una suspensión agitada de ácido 1-(4-Bromofenil)-2-(2,4-diclorofenil)-1H-imidazol-4-carboxílico (1,23 g, 2,99 mmol) en acetonitrilo seco (40 mL) se añade en forma sucesiva diisopropiletilamina (DIPEA) (1,15 mL, 6,6 mmol), hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N'-tetrametiluronio (HBTU) (1,36 g, 3,6 mmol) y 1-aminopiperidina (0,39 mL, 3,6 mmol). Después de agitar durante 16 horas, la mezcla resultante se concentra a vacío. El residuo se disuelve en acetato de etilo y se añade una disolución acuosa de NaHCO_3 . Se recoge la capa de acetato de etilo, se lava con agua y salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se concentra a vacío para proporcionar un sólido bruto. Este sólido se purifica adicionalmente mediante recristalización a partir de acetonitrilo para proporcionar 1-(4-bromofenil)-2-(2,4-diclorofenil)-N-(piperidin-1-il)-1H-imidazol-4-carboxamida (830 mg, rendimiento del 56%). Punto de fusión: 219-221°C.

ES 2 318 045 T3

De forma análoga se preparan:

23. N-(t-Butoxi)-1-(4-bromofenil)-2-(2,4-diclorofenil)-1H-imidazol-4-carboxamida. Amorfo. TLC (gel de sílice. Et₂O) R_f=0,3.
24. 1-(4-Bromofenil)-2-(2,4-diclorofenil)-N-(pirrolidin-1-il)-1H-imidazol-4-carboxamida. Punto de fusión: 238-240°C.
25. N-(Azepan-1-il)-1-(4-Bromofenil)-2-(2,4-diclorofenil)-1H-imidazol-4-carboxamida. Punto de fusión: 201-204°C.
26. 1-(4-Clorofenil)-2-(2,4-diclorofenil)-5-etil-N-(hexahidrociclopenta[c]pirrol 2(1H)-il)-1H-imidazol-4-carboxamida. EM. 475.
27. 1-(4-Clorofenil)-2-(2,4-diclorofenil)-N-(4-fluorobencil)-1H-imidazol-4-carboxamida. EM. 474.
28. 1-(4-Clorofenil)-2-(2-metoxi-4-clorofenil)-N-(piperidin-1-il)-1H-imidazol-4-carboxamida. Punto de fusión: 220°C.
29. 1-(4-Clorofenil)-N-ciclohexil-2-(2-metoxi-4-clorofenil)-1H-imidazol-4-carboxamida. Punto de fusión: 177-179°C.
30. 1-(4-Clorofenil)-2-(2-fluoro-4-clorofenil)-N-(piperidin-1-il)-1H-imidazol-4-carboxamida. Punto de fusión: 217-218°C.
31. 2-(2,4-Diclorofenil)-1-(4-fluorofenil)-N-(piperidin-1-il)-1H-imidazol-4-carboxamida. Punto de fusión: 175-176°C.
32. N-Ciclohexil-2-(2,4-diclorofenil)-1-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-4-carboxamida. Punto de fusión: 184-185°C.
33. N-Ciclohexil-2-(2-fluoro-4-clorofenil)-1-(4-clorofenil)-1H-imidazol-4-carboxamida. Punto de fusión: 157-159°C.
34. 1-(4-Clorofenil)-2-(2-metoxi-4-clorofenil)-N-(n-pentil)-1H-imidazol-4-carboxamida. Punto de fusión: 115°C.
35. 2-(2,4-Diclorofenil)-1-(4-metoxifenil)-N-(piperidin-1-il)-1H-imidazol-4-carboxamida. Punto de fusión: 178-179°C.
36. N-ciclohexil-2-(2,4-diclorofenil)-1-(4-metoxifenil)-1H-imidazol-4-carboxamida. Punto de fusión: 175-176°C.
37. 1-(4-Clorofenil)-2-(2,4-diclorofenil)-N,N-dietil-1H-imidazol-4-carboxamida. Punto de fusión: 177-179°C.
38. 1-(4-Clorofenil)-N-ciclohexil-2-(2-trifluorometil-4-clorofenil)-1H-imidazol-4-carboxamida. Punto de fusión: 172°C.
39. 1-(4-Clorofenil)-N-(piperidin-1-il)-2-(2-trifluorometil-4-clorofenil)-1H-imidazol-4-carboxamida. Punto de fusión: 219°C.
40. N-(1-Adamantil)-1-(4-clorofenil)-2-(2-trifluorometil-4-clorofenil)-1H-imidazol-4-carboxamida. Punto de fusión: 288°C.
41. 1-(4-Clorofenil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2-(2-trifluorometil-4-clorofenil)-1H-imidazol-4-carboxamida. Punto de fusión: 149°C.
42. 2-(2,4-Diclorofenil)-1-(piridin-3-il)-N-(piperidin-1-il)-1H-imidazol-4-carboxamida. Punto de fusión: 165-170°C.
43. N-ciclohexil-2-(2,4-diclorofenil)-1-(piridin-3-il)-1H-imidazol-4-carboxamida. Punto de fusión: 195°C.
44. 2-(2,4-Diclorofenil)-1-(piridin-3-il)-N-(n-pentil)-1H-imidazol-4-carboxamida. Punto de fusión: 117°C.

ES 2 318 045 T3

Ejemplo 45

Parte A

5 Se disuelve cloruro de 2,4-diclorobenzofilo (40,0 g, 0,9 mol) en tetrahidrofurano (1 L). A la disolución agitada resultante se añade de forma sucesiva diisopropiletilamina (DIPEA) (73,4 mL, 2,2 equivalentes molares) y 4-(trifluorometil)fenilamina (30,7 g, 0,19 mol). Después de una hora la mezcla se concentra a vacío para proporcionar un aceite. Este aceite se cristaliza a partir de etanol para proporcionar 2,4-dicloro-N-(4-(trifluorometil)fenil)benzamida puro (53,2 g, rendimiento del 83%). ¹H-RMN (200 MHz, DMSO-d₆): δ 10,90 (br s, 1H), 7,91 (br d, J=8 Hz, 2H), 7,63-7,77 (m, 4H). 7,57 (dt, J= 8 Hz, J= 2 Hz, 1H).

Parte B

15 Se disuelve en benceno (150 mL) 2,4-dicloro-N-(4-(trifluorometil)fenil)benzamida (19,0 g, 0,057 mol) y se añade PCl₅ (13,0 g, 1,1 equivalentes molares). La mezcla resultante se calienta a temperatura de reflujo durante dos horas, permitiendo alcanzar la temperatura ambiente y se concentra a vacío para proporcionar un residuo. El residuo se disuelve en THF anhidro, se enfría a 0°C y se transfiere a un autoclave. El NH₃ en exceso se añade rápidamente desde una botella de lectura y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 50 horas. Se añaden una mezcla de acetato de etilo y NaHCO₃ acuoso. La capa de acetato de etilo se recoge, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra a vacío. El aceite resultante se purifica por cromatografía de columna (éter dietílico/éter de petróleo = 1/1 (v/v), gel de sílice) para proporcionar 2,4-dicloro-N-(4-(trifluorometil)fenil)benceno-carboxamidina pura (16,9 g, rendimiento del 89%). Punto de fusión: 108-109°C.

25

Parte C

Se disuelve en 2-propanol 2,4-dicloro-N-(4-(trifluorometil)fenil)benceno-carboxamidina (15,0 g, 0,0450 mol) y se añaden de forma sucesiva 3-bromo-2-oxobutanoato de etilo (20,8 g, 2 equivalentes molares) y NaHCO₃ se añaden. La mezcla resultante se calienta a temperatura de reflujo durante 40 horas y se deja alcanzar la temperatura ambiente. El 2-propanol es retirado a vacío, y se añade acetato de etilo al residuo y la capa orgánica resultante se lava con NaHCO₃ (solución acuosa al 5%). Se recoge la capa de acetato de etilo, se seca sobre Na₂SO₄ se filtra y se concentra a vacío. El aceite resultante se purifica por cromatografía de columna (éter dietílico/éter de petróleo = 1/3 (v/v), gel de sílice) y se purifica adicionalmente por cristalización a partir de ciclohexano para proporcionar 2-(2,4-diclorofenil)-5-metil-1-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo (10,45 g, rendimiento del 52%) como un sólido amarillo. Punto de fusión: 160-162°C.

Parte D

40 El 2-(2,4-diclorofenil)-5-metil-1-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo formado es convertido en ácido 2-(2,4-diclorofenil)-5-metil-1-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-4-carboxílico (punto de fusión: 224-226°C), ácido carboxílico que se convierte en 2-(2,4-diclorofenil)-5-metil-N-(piperidin-1-il)-1-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-4-carboxamida (punto de fusión: 173-174°C) de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 22 anterior.

De forma análoga se preparan:

46. 2-(2,4-Diclorofenil)-N-(piperidin-1-il)-1-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-4-carboxamida. Punto de fusión: >200°C (descomposición).
47. N-Ciclohexil-2-(2,4-Diclorofenil)-5-metil-1-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-4-carboxamida. Punto de fusión: 178-179°C.
48. N-Ciclohexil-2-(2,4-diclorofenil)-1-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-4-carboxamida.
49. Punto de fusión: 199-200°C.

Ejemplo 49

Parte A

65 Se disuelve en 2-propanol, N-(4-metoxifenil)-2,4-diclorofenocarbocboxamidina (15,0 g, 50,8 mmol) y se añaden en forma sucesiva 3-bromo-2-oxobutanoato de etilo (23,5 g, 2 equivalentes molares) y NaHCO₃ (8,5 g, 2 equivalentes molares). La mezcla resultante se calienta a temperatura de reflujo durante 40 horas y se deja que alcance temperatura ambiente. El 2-propanol se elimina a vacío, se añade acetato de etilo al residuo y la capa orgánica resultante se lava con NaHCO₃ (disolución acuosa al 5%). La capa de acetato de etilo se recoge, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se

ES 2 318 045 T3

concentra a vacío El aceite resultante se purifica por cromatografía de columna (éter dietílico/éter de petróleo = 1/3 (VA), gel de sílice) para proporcionar 2-(2,4-diclorofenil)-5-metil-1-(4-metoxi-fenil)-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo (8.61 g, 42% de rendimiento) como un sólido. ¹H RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 7,33 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 2 Hz, 1H), 7,03 (dt, J = 8 Hz, J = Hz, J = 2 Hz, 2H), 6,85 (dt, J = 8 Hz, J = 2 Hz, 2H), 4,42 (q, J = 7 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 1,43(t, J = 7Hz, 3H).

Parte B

10 A una disolución agitada de 2-(2,4-diclorofenil)-5-metil-1-(4-metoxifenil)-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo (8,00 g, 0,0198 mol) en THF (80 ml) se añade LiOH (0,59 g, 2 equivalentes molares) y agua (80 ml). La mezcla resultante se agita durante 16 horas a 80°C. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, se añade HCl (disolución 2N, 12,3 ml) para proporcionar un precipitado aceitoso. Después de añadir agua y extraer con acetato de etilo, la capa de acetato de etilo se recoge, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y concentra a vacío. El residuo se cristaliza a partir de 15 éter diisopropílico y se seca para proporcionar el ácido 2-(2,4-diclorofenil)-5-metil-1-(4-metoxifenil)-1H-imidazol-4-carboxílico (4,04 g, 87% de rendimiento) como un sólido gris claro. Punto de fusión: 189-191°C.

Parte C

20 Al ácido 2-(2,4-diclorofenil)-5-metil-1-(4-metoxifenil)-1H-imidazol-4-carboxílico (1.00 g, 2.65 mmol) en acetonitrilo seco (25 ml) se añade de forma sucesiva diisopropiletilamina (DIPEA) (1.02 ml, 2.2 equivalentes molares), hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-metrametiluronio (HBTU) (1,21 g, 1,2 equivalentes molares) y la disolución resultante se agita durante 15 minutos. Se añade ciclohexilamina (0,36 ml, 1,2 equivalentes molares). 25 Después de agitar durante 50 horas, la mezcla resultante se concentra a vacío. El residuo se disuelve en diclorometano y se añade una disolución acuosa de NaHCO₃. La capa de diclorometano se recoge, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra a vacío. El residuo se purifica por cromatografía de columna (gradiente: diclorometano ⇒ diclorometano/metanol = 99/1 (v/v), gel de sílice) para proporcionar N-(1-ciclohexil)-2-(2,4-diclorofenil)-5-metil-1-(4-metoxifenil)-1H-imidazol-4-carboxamida (1,03 g, 85% de rendimiento). Punto de fusión: 160-161°C.

30 De forma análoga se prepararon:

50. 1-(4-Clorofenil)-2-(2,4-diclorofenil)-N,N-5-trimetil-1H-imidazol-4-carboxamida. Punto de fusión: 101-104°C.
- 35 51. 1-(4-cloropiridin-2-il)-2-(2,4-diclorofenil)-5-metil-N-(piperidin-1-il)-1H-imidazol-4-carboxamida. EM: 464 (MH⁺)
52. 1-(4-cloropiridin-2-il)-2-(2,4-diclorofenil)-5-metil-N-(4-morfolinil)-1H-imidazol-4-carboxamida. EM:466(MH⁺).
- 40 53. N-(1-azepanil)-1-(4-cloropiridin-2-il)-2-(2,4-diclorofenil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxamida. EM: 478 (MH⁺).
- 45 54. 1-(4-cloropiridin-2-il)-N-ciclohexil-2-(2,4-diclorofenil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxamida. EM: 463.
- 55 55. 1-(4-cloropiridin-2-il)-2-(2,4-diclorofenil)-5-metil-N-(n-pentil)-1H-imidazol-4-carboxamida. EM: 451
- 50 56. 1-(4-cloropiridin-2-il)-2-(2,4-diclorofenil)-N-(4-fluorobencil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxamida. EM: 489. Punto de fusión: 123-126°C.
57. 1-(4-Clorofenil)-N-ciclohexil-5-metil-2-(2-trifluorometil-4-clorofenil)-1H-imidazol-4-carboxamida. Punto de fusión: 212°C.
- 55 58. 1-(4-Clorofenil)-5-metil-N-(piperidin-1-il)-2-(2-trifluorometil-4-clorofenil)-1H-imidazol-4-carboxamida. Punto de fusión 165°C.
- 60 59. 1-(4-Clorofenil)-2-(2-metoxi-4-clorofenil)-5-metil-N-(n-pentil)-1H-imidazol-4-carboxamida. Punto de fusión: 131°C.
- 60 60. 1-(4-Clorofenil)-2-(2-metoxi-4-clorofenil)-5-metil-N-(piperidin-1-il)-1H-imidazol-4-carboxamida. Punto de fusión: >256°C.
- 65 61. N-ciclohexil-1-(4-clorofenil)-2-(2-metoxi-4-clorofenil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxamida. Punto de fusión: 201°C.

ES 2 318 045 T3

62. 2-(2,4-diclorofenil)-1-(4-fluorofenil)-5-metil-N-(piperidin-1-il)-1H-imidazol-4-carboxamida, Punto de fusión: 223-224°C.
- 5 63. 2-(2,4-diclorofenil)-5-metil-1-(4-metoxifenil)-N-(piperidin-1-il)-1H-imidazol-4-carboxamida. Punto de fusión: >90°C (descomposición).
64. N-ciclohexil-1-(4-fluorofenil)-2-(2,4-diclorofenil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxamida. Punto de fusión: 229-230°C.
- 10 65. 1-(4-Clorofenil)-5-metil-N-(n-pentil)-2-(2-trifluorometil-4-clorofenil)-1H-imidazol-4-carboxamida. Amorfo.
66. 1-(4-Clorofenil)-2-(2-fluoro-4-clorofenil)-5-metil-N-(piperidin-1-il)-1H-imidazol-4-carboxamida. Punto de fusión: 195°C.
- 15 67. 1-(4-Clorofenil)-2-(2-fluoro-4-clorofenil)-5-metil-N-(n-pentil)-1H-imidazol-4-carboxamida. Punto de fusión: 115°C.
68. 1-(4-Clorofenil)-N-(ciclohexil)-(2-fluoro-4-clorofenil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxamida. Punto de fusión: 188°C.
- 20 69. 1-(4-Clorofenil)-N-(ciclohexil)-2-(1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxamida. Punto de fusión: 188-189°C.
- 25 70. 1-(4-Clorofenil)-2-(1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il)-5-metil-N-(piperidin-1-il)-1H-imidazol-4-carboxamida. Punto de fusión: 208-210°C.
71. 2-(2-Clorofenil)-1-(3-fluorofenil)-5-metil-N-piperidin-1-il)-1H-imidazol-4-carboxamida. Punto de fusión: 236-238°C.
- 30 72. 2-(2-Clorofenil)-1-(3-fluorofenil)-5-metil-N-(n-pentil)-1H-imidazol-4-carboxamida. Punto de fusión: 97-102°C.
73. 2-(2-Clorofenil)-N-ciclohexil-1-(3-fluorofenil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxamida. Punto de fusión: 180-182.5°C.
- 35 74. 2-(2-Clorofenil)-1-(3-fluorofenil)-N-(2-(4-fluorofenil)etil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxamida. Punto de fusión: 123.5-126°C.
- 40 75. 1-(4-Cloropiridin-2-il)-2-(2,4-diclorofenil)-5-etil-N-(piperidin-1-il)-1H-imidazol-4-carboxamida. Punto de fusión: 146°C.
76. 1-(4-Cloropiridin-2-il)-2-(2,4-diclorofenil)-5-etil-N-(4-morfolinil)-1H-imidazol-4-carboxamida. Punto de fusión: 223°C.
- 45 77. N-(1-azepanil)-1-(4-cloropiridin-2-il)-2-(2,4-diclorofenil)-5-etil-1H-imidazol-4-carboxamida. Punto de fusión: 177°C.
78. 1-(4-Cloropiridin-2-il)-N-ciclohexil-2-(2,4-diclorofenil)-5-etil-1H-imidazol-4-carboxamida. Punto de fusión: 149°C.
- 50 79. 1-(4-Cloropiridin-2-il)-2-(2,4-diclorofenil)-5-etil-N-(n-pentil)-1H-imidazol-4-carboxamida. Punto de fusión: aceite.
- 55 80. 1-(4-Cloropiridin-2-il)-2-(2,4-diclorofenil)-5-etil-N-(4-fluorofenilmetil)-1H-imidazol-4-carboxamida. Punto de fusión: amorfo.
81. 1-(4-clorofenil)-2-(2,4-diclorofenil)-N-(hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxamida. Punto de fusión: 143-146°C.
- 60 82. 1-(4-Clorofenil)-2-(2,4-diclorofenil)-5-metil-N-fenil-1H-imidazol-4-carboxamida. Punto de fusión: 91-95°C.
83. 1-(4-Clorofenil)-2-(2,4-diclorofenil)-5-metil-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-1H-imidazol-4-carboxamida. Punto de fusión: 128-133°C.
- 65

ES 2 318 045 T3

84. N-(exo-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-1-(4-clorofenil)-2-(2,4-diclorofenil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxamida. Punto de fusión: 194-195°C.
- 5 85. 1-(4-Clorofenil)-2-(2,4-diclorofenil)-N-(2-fluoroetil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxamida. Punto de fusión: 128-133°C.
86. 1-(4-Clorofenil)-2-(2,4-diclorofenil)-N-(trans-4-diclorofenil)-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxamida. Punto de fusión: 160°C (descomposición)
- 10 87. 1-[[1-(4-Clorofenil)-2-(2,4-diclorofenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il]carbonil]-4-hidroxipiperidina. Punto de fusión: amorfo.
88. 1-[[1-(4-Clorofenil)-2-(2,4-diclorofenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il]carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina. Punto de fusión: 173-146°C.
- 15 89. N-(endo-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-1-(4-clorofenil)-2-(2,4-diclorofenil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxamida. Punto de fusión: 194-195°C.
- 20 90. 1-(4-Clorofenil)-2-(2,4-diclorofenil)-N-(4-fluorobencil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxamida. Punto de fusión: 165-166°C.
91. 1-(4-Clorofenil)-2-(2,4-diclorofenil)-5-metil-N-(n-pentil)-1H-imidazol-4-carboxamida. Aceite.
- 25 92. N-{azepan-1-il)-1-(4-clorofenil)-2-(2,4-diclorofenil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxamida. Punto de fusión: 147-149°C.
93. 1-(4-Clorofenil)-2-(2,4-diclorofenil)-5-metil-N-(pirrolidin-1-il)-1H-imidazol-4-carboxamida. Punto de fusión: 205-206°C.
- 30 94. 1-(4-Clorofenil)-2-(2,4-diclorofenil)-5-metil-N-(morfolin-4-il)-1H-imidazol-4-carboxamida. Punto de fusión: 225°C (descomposición).
95. 2-(2,5-diclorofenil)-5-metil-1-fenil-N-(piperidin-1-il)-1H-imidazol-4-carboxamida. Punto de fusión: 227°C.
- 35 96. N-ciclohexil-2-(2,5-diclorofenil)-5-metil-1-fenil-1H-imidazol-4-carboxamida. Punto de fusión: 236°C.
97. N-ciclohexil-2-(2,4-diclorofenil)-1-(2,5-difluorofenil)-5-etil-1H-imidazol-4-carboxamida. Punto de fusión: 144-146°C.
- 40 98. N-ciclohexil-2-(2,4-diclorofenil)-1-(2,5-difluorofenil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxamida. Punto de fusión; 206-208°C.
99. N-ciclohexil-2-(1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il)-5-etil-1-fenil-1H-imidazol-4-carboxamida. Punto de fusión: 195-196°C.
- 45 100. N-ciclohexil-2-(2,5-diclorofenil)-5-etil-1-fenil-1H-imidazol-4-carboxamida. Punto de fusión: 198-199°C.
- 50 101. 2-(2,5-Diclorofenil)-5-etil-1-fenil-N-(piperidin-1-il)-1H-imidazol-4-carboxamida. Punto de fusión: 207-208°C.
102. 1-(4-Clorofenil)-5-metil-2-(3-metilpiridin-2-il)-N-(piperidin-1-il)-1H-imidazol-4-carboxamida. Punto de fusión: 211-213°C.
- 55 103. 1-(4-Clorofenil)-N-ciclohexil-5-metil-2-(3-metilpiridin-2-il)-1H-imidazol-4-carboxamida. Punto de fusión: 188-190°C.
104. 1-(4-Clorofenil)-2-(2,4-diclorofenil)-5-metil-N-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-4-carboxamida. Punto de fusión: 177°C.
- 60 105. 1-(4-Clorofenil)-2-(2,4-diclorofenil)-5-metil-N-(3-(trifluorometil)bencil)-1H-imidazol-4-carboxamida. Punto de fusión: 138-140°C.
- 65 106. 1-(4-Clorofenil)-2-(2,4-diclorofenil)-5-metil-N-(4-(trifluorometil)bencil)-1H-imidazol-4-carboxamida. Punto de fusión: 232°C.

ES 2 318 045 T3

107. 1-(4-Clorofenil)-N-ciclopentil-2-(2,4-diclorofenil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxamida. Punto de fusión: 172°C.
108. 1-(4-Clorofenil)-N-cicloheptil-2-(2,4-diclorofenil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxamida. Punto de fusión: 154-156°C.

Ejemplo 109

Parte A

1-(4-bromofenil)-2-(2,4-diclorofenil)-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo se convierte en 1-(4-bromofenil)-5-cloro-2-(2,4-diclorofenil)-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo de forma análoga al un procedimiento publicado (N. Kudo *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.* **1999**, 47, 857-686) usando exceso de SO₂Cl₂ en dicloroetano a temperatura de reflujo durante 50 horas.

Parte B

1-(4-bromofenil)-5-cloro-2-(2,4-diclorofenil)-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo se convierte en 1-(4-bromofenil)-5-cloro-2-(2,4-diclorofenil)-N-(piperidin-1-il)-1H-imidazol-4-carboxamida (Punto de fusión: >150°C; R_f (gel de sílice EtOAc) ~ 0,35) de forma análoga el procedimiento que se describe en el ejemplo 22 anterior. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,85 (br s, 1H), 7,52 (dt, J=8 Hz, J= 2 Hz, 2H), 7,26-7,36 (m, 3H), 7,01 (dt, J 8 Hz, J= 2 Hz, 2H), 2,85-2,92 (m, 4H), 1,72-1,80 (m, 4H), 1,40-1,44 (m, 2H).

Ejemplo 110

Parte A

A una disolución agitada de ácido 1-(4-Clorofenil)-2-(2,4-diclorofenil)-1H-imidazol-4-carboxílico (18,33 g, 50 mmol) en tolueno (200 mL) en una atmósfera de nitrógeno, se añade di-terc-butyl acetal de N,N-dimetilformamida (50 mL) y la mezcla resultante se calienta a 80°C durante 4 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla de reacción se concentra y se añade éter dietílico. La disolución resultante se lava dos veces con agua, se seca sobre MgSO₄, se filtra y concentra a vacío. El residuo se cristaliza a partir de éter diisopropílico para proporcionar 1-(4-clorofenil)-2-(2,4-diclorofenil)-1H-imidazol-4-carboxilato de terc-butilo puro (10,35 g, 49% de rendimiento). Punto de fusión: 179-181°C.

Parte B

Se añade gota a gota diisopropilamida de litio (LDA) (5,25 mL de una disolución 2 M en THF, 0.0105 mol) a una disolución enfriada (-70°C) de 1-(4-clorofenil)-2-(2,4-diclorofenil)-1H-imidazol-4-carboxilato de terc-butilo (4,24 g, 0,010 mmol) en THF anhidro (80 mL) en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla resultante se agita durante una hora. La disolución de cianuro de p-toluensulfonilo (1,88 g, 0,011 mol) en THF (20 mL) anhidro se añade gota a gota y la disolución roja resultante se agita durante una hora a -70°C y después se deja alcanzar la temperatura ambiente. Se añade éter dietílico y la disolución resultante se templada con agua y se filtra sobre hiflo. La capa orgánica se recoge y se lava con agua, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra a vacío para proporcionar un aceite. Este aceite se purifica por cromatografía de columna (diclorometano, gel de sílice) para proporcionar 3,4 gramos de 1-(4-clorofenil)-5-ciano-2-(2,4-diclorofenil)-1H-imidazol-4-carboxilato de terc-butilo. La recristalización a partir de éter diisopropílico proporciona 1-(4-clorofenil)-5-ciano-2-(2,4-diclorofenil)-1H-imidazol-4-carboxilato de terc-butilo cristalino (2,57 g, 57% de rendimiento). Punto de fusión: 210-212°C.

De forma análoga se prepara:

1-(4-Clorofenil)-2-(2,4-diclorofenil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxilato de terc-butilo.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,38 (d, J= 8 Hz, 1H), 7,34 (dt, J= 8 Hz, J= 2 Hz, 2H), 7,27 (d, J= 2 Hz, 1H), 7,22 (dd, J= 8 Hz, J= 2 Hz, 1H), 7,03 (dt, J= 8 Hz, J= 2 Hz, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,63 (s, 9H).

Parte C

A una disolución de 1-(4-Clorofenil)-2-(2,4-diclorofenil)-5-ciano-1H-imidazol-4-carboxilato de terc-butilo (2,57 g, 5,73 mmol) en diclorometano (40 mL) se añade ácido trifluoroacético y la disolución resultante se agita a temperatura ambiente durante 20 horas y se concentra a vacío. El residuo es cristalizado a partir de éter diisopropílico para proporcionar el ácido 1-(4-clorofenil)-5-ciano-2-(2,4-diclorofenil)-1H-imidazol-4-carboxílico puro (1,95 g, 87% de rendimiento). Punto de fusión: 200-202°C (descomposición).

ES 2 318 045 T3

Parte D

5 El ácido 1-(4-Clorofenil)-5-ciano-2-(2,4-diclorofenil)-1H-imidazol-4-carboxílico es convertido en 1-(4-clorofenil)-5-ciano-2-(2,4-diclorofenil)-N-(piperidin-1-il)-1H-imidazol-4-carboxamida con un rendimiento del 60%. en forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 22, parte B como se ha mencionado anteriormente. Punto de fusión: 231-233,5°C.

De forma análoga se preparan:

- 10 111. 1-(4-Clorofenil)-2-(2,4-diclorofenil)-5-yodo-N-(piperidin-1-il)-1H-imidazol-4-carboxamida. Punto de fusión: 196-201°C.
112. 1-(4-Clorofenil)-N-ciclohexil-2-(2,4-diclorofenil)-5-yodo-1H-imidazol-4-carboxamida. Punto de fusión: 226-230°C.
- 15 113. 1-(4-Clorofenil)-5-ciano-N-ciclohexil-2-(2,4-diclorofenil)-1H-imidazol-4-carboxamida. Punto de fusión: 157-158°C.

20

25

30

35

40

45

50

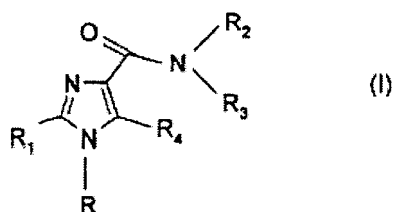
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



en donde

- R representa fenilo, tienilo, 2-piridinilo, 3-piridinilo, 4-piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo o triazinilo, en el que los grupos pueden estar sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes Y, que pueden ser iguales o diferentes, del grupo alquilo C₁₋₃ o alcoxi, hidroxilo, halógeno, trifluorometilo, trifluorometiltio, trifluorometoxi, nitro, amino, mono o dialquil C₁₋₂-amino, mono o dialquil C₁₋₂-amido, alcocarbonilo C₁₋₃, carboxilo, ciano, carbamoilo y acetilo, o R representa naftilo con la condición de que cuando R es 4-piridinilo, R₄ representa un átomo de halógeno o un grupo ciano, carbamoilo, formilo, acetilo, trifluoroacetilo, fluoroacetilo, propionilo, sulfamoilo, metanosulfonilo, metilsulfanilo o un grupo alquilo C₁₋₄ ramificado o sin ramificar, en el que el grupo alquilo C₁₋₄ puede estar sustituido con 1-3 átomos de flúor o con un bromo, cloro, yodo, ciano o grupo hidroxilo,

- R₁ representa fenilo o piridinilo, en el que los grupos pueden estar sustituidos con 1 a 4 sustituyentes Y, que pueden ser iguales o diferentes, en donde Y tiene el significado dado anteriormente, o R₁ representa pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo o triazinilo, en el que los grupos pueden estar sustituidos con 1 a 2 sustituyentes Y, que pueden ser iguales o diferentes o R₁ representa un anillo heterocíclico aromático de 5 miembros que tiene uno o dos heteroátomos del grupo (N, O, S), en el que los heteroátomos pueden ser iguales o diferentes, en el que el anillo heterocíclico, aromático de cinco miembros puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes Y, que pueden ser iguales o diferentes o R₁ representa naftilo,

- R₂ representa H, alquilo C₁₋₈ ramificado o sin ramificar, cicloalquilo C₃₋₈, alqueno C₃₋₈, cicloalqueno C₅₋₈, en el que los grupos pueden contener un átomo de azufre, oxígeno o nitrógeno,

- R₃ representa alquilo C₂₋₈ ramificado o sin ramificar, alcoxi C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquilo C₃₋₈, bicicloalquilo C₅₋₁₀, tricicloalquilo C₆₋₁₀, alqueno C₃₋₈, cicloalqueno C₅₋₈, en el que los grupos pueden contener opcionalmente uno o más heteroátomos del grupo (O, N, S) y en el que los grupos puedan estar sustituidos con un grupo hidroxilo o 1-2 grupos alquilo C₁₋₃ ó 1-3 átomos de flúor, o R₃ representa un grupo bencilo o fenetilo, en el que los anillos aromáticos pueden estar sustituidos con 1 a 5 sustituyentes Z, que pueden ser iguales o diferentes, del grupo alquilo C₁₋₃ o alcoxi, hidroxilo, halógeno, trifluorometilo, trifluorometiltio, trifluorometoxi, nitro, amino, mono o dialquil C₁₋₂-amino, mono o dialquil C₁₋₂-amido, alquil C₁₋₃-sulfonilo, dimetilsulfamido, alcocarbonilo C₁₋₃, carboxilo, trifluorometilsulfonilo, ciano, carbamoilo, sulfamoilo y acetilo, o R₃ representa un grupo fenilo o piridinilo, donde los grupos están sustituidos con 1 a 4 sustituyentes Z, donde Z tiene el significado dado anteriormente,

- o R₃ representa un grupo piridinilo, o R₃ representa un grupo fenilo, con la condición de que R₄ represente un átomo de halógeno o un grupo ciano, carbamoilo, formilo, acetilo, trifluoroacetilo, fluoroacetilo, propionilo, sulfamoilo, metanosulfonilo, metilsulfanilo, o un grupo alquilo C₁₋₄, donde el grupo alquilo C₁₋₄ puede estar sustituido con 1 a 3 átomos de flúor o con un bromo, cloro, yodo, ciano o grupo hidroxilo,

- o R₃ representa un grupo NR₅R₆ con la condición de que R₂ represente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, en donde

- R₅ y R₆ son iguales o diferentes y representan alquilo C₁₋₄ ramificado o sin ramificar o R₅ y R₆ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un grupo heterocíclico monocíclico o bicíclico, saturado o insaturado que tiene de 4 a 10 átomos en el anillo, donde el grupo heterocíclico contiene uno o dos heteroátomos del grupo (N, O, S), en el que los heteroátomos pueden ser iguales o diferentes, donde el grupo heterocíclico puede estar sustituido con un grupo alquilo C₁₋₃ o un grupo hidroxilo, o R₂ y R₃, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un grupo heterocíclico, saturado o insaturado que tiene de 4 a 10 átomos en el anillo, en el que el grupo heterocíclico contiene uno o dos heteroátomos del grupo (N, O, S), en el que los heteroátomos pueden ser iguales o diferentes, en el que el grupo heterocíclico puede ser sustituido con un grupo alquilo C₁₋₃ o un grupo hidroxilo,

- R₄ representa un átomo de hidrógeno o halógeno o un grupo ciano, carbamoilo, formilo, acetilo, trifluoroacetilo, fluoroacetilo, propionilo, sulfamoilo, metanosulfonilo, metilsulfanilo o un grupo alquilo C₁₋₄ ramificado o sin ramificar, en donde el grupo alquilo C₁₋₄ puede ser sustituido con 1-3 átomos de flúor o con un cloro, bromo, yodo, ciano o grupo hidroxilo,

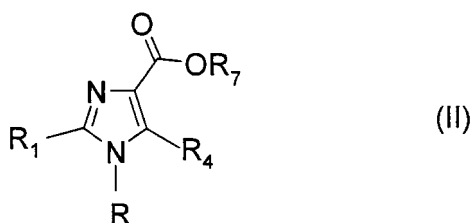
5 y estereoisómeros y sales de los mismos.

2. Composiciones farmacéuticas que contienen una cantidad farmacológicamente activa de al menos un compuesto según la reivindicación 1 como un componente activo.

10 3. Método para preparar las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la reivindicación 2, **caracterizado** porque un compuesto según la reivindicación 1 se lleva a una forma adecuada de administración.

15 4. Procedimiento para la preparación de compuestos que tienen la fórmula (I), **caracterizado** porque se prepara un compuesto en el que R, R₁-R₃ tienen los significados dados en la reivindicación 1 y R₄ representa un átomo de hidrógeno o halógeno o un grupo ciano, carbamoilo, formilo, acetilo, trifluoroacetilo, propionilo, sulfamoilo, metanosulfonilo, metilsulfanilo o un grupo alquilo C₁₋₄, donde el grupo alquilo C₁₋₄ puede estar sustituido con 1-3 átomos de flúor, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (II), (III) ó (IV) con un compuesto de la fórmula R₂R₃NH.

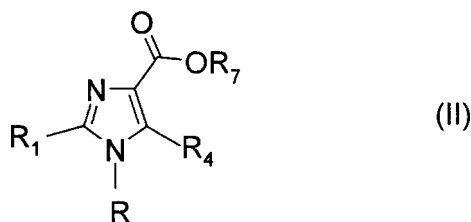
20 5. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (II)



35 en donde R₄ representa un grupo alquilo C₁₋₄, donde el grupo alquilo C₁₋₄ puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes de flúor, o en donde R₄ representa un átomo de halógeno o un grupo ciano, formilo, acetilo, trifluoroacetilo, fluoroacetilo, metilsulfanilo o propionilo, **caracterizado** porque se prepara un compuesto en donde R y R₁ tienen los significados dados en la reivindicación 1 y R₇ representa un grupo alquilo C₁₋₄ ramificado o sin ramificar o un grupo bencilo, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (II), en donde R₄ es un átomo de hidrógeno, con un compuesto de fórmula R₄'-X, en donde X representa un grupo saliente y R₄' representa un grupo alquilo C₁₋₄, donde el grupo alquilo C₁₋₄ puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes de flúor, o en donde R₄' representa un átomo de halógeno o un grupo ciano, formilo, acetilo, trifluoroacetilo, fluoroacetilo, metilsulfanilo o propionilo, en presencia de una base fuerte no nucleofílica.

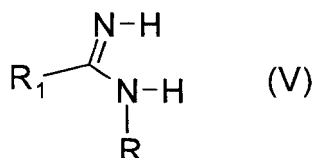
40

6. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (II)



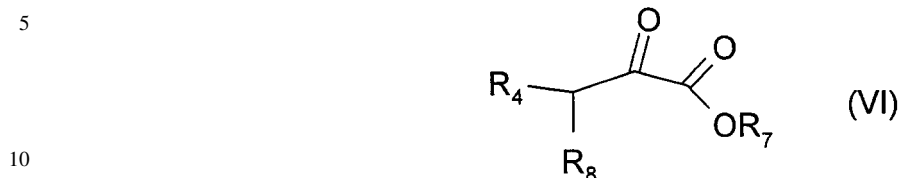
55 en donde R₄ representa un grupo alquilo C₁₋₄ ramificado o sin ramificar, donde el grupo alquilo C₁₋₄ puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes de flúor, **caracterizado** porque se prepara un compuesto en donde R, R₁ tienen los significados dados en la reivindicación 1 y R₇ representa un grupo alquilo C₁₋₄ ramificado o sin ramificar o un grupo bencilo, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (V) o su tautómero

60



ES 2 318 045 T3

en donde R y R₁ tienen los significados dados en la reivindicación 1, con un compuesto que tiene la fórmula (VI)



15 en donde R₄ representa un grupo alquilo C₁₋₄ ramificado o sin ramificar, donde el grupo alquilo C₁₋₄ puede estar sustituido con 1 a 3 átomos de flúor y R₈ representa un grupo saliente y R₇ representa un grupo alquilo C₁₋₄ ramificado o sin ramificar o un grupo bencilo.

7. Compuestos de fórmula (IX)



30 en donde R₁' representa un grupo fenilo o piridinilo, en el que los grupos están sustituidos con 1-4 sustituyentes Y, que pueden ser iguales o diferentes, o R₁' representa un grupo pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo o triazinilo, en el que los grupos están sustituidos con 1-2 sustituyentes Y, que pueden ser iguales o diferentes, o R₁' representa un resto heterocíclico aromático de cinco miembros que tiene uno o dos heteroátomos del grupo (N, O, S), en el que los heteroátomos pueden ser iguales o diferentes, en el que el resto heterocíclico aromático de cinco miembros puede estar sustituido con 1-2 sustituyentes Y, que pueden ser iguales o diferentes o R₁' representa naftilo; R₉ representa un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁₋₄ ramificado o sin ramificar, un grupo benciloxi o un sustituyente cloro, y en el que R, R₄ e Y tienen los significados dados en la reivindicación 1, siendo tales compuestos útiles en la síntesis de compuestos de fórmula (I).

8. Compuestos de fórmula (X) y sus tautómeros



50 en donde R representa un grupo 4-clorofenilo, un grupo 4-bromofenilo o un grupo 4-(trifluorometil)fenilo, siendo tales compuestos útiles en la síntesis de compuestos de fórmula (I).

55 9. Uso de un compuesto según la reivindicación 1 para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de trastornos que implican una neurotransmisión cannabinoide.

60 10. Uso según la reivindicación 9 **caracterizado** porque dichos trastornos son trastornos psiquiátricos tal como psicosis, ansiedad, depresión, déficits de atención, trastornos de memoria, trastornos cognitivos, trastornos del apetito, obesidad, adicción, apatencia, dependencia de fármacos y trastornos neurológicos tal como trastornos neurodegenerativos, demencia, distonía, parálisis espástica del músculo, temblores, epilepsia, esclerosis múltiple, lesión del cerebro traumática, ataques, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, epilepsia, enfermedad de Huntington, síndrome de Tourette, isquemia cerebral, apoplejía cerebral, trauma craneocerebral, ataques, lesión de la médula espinal, trastornos neuroinflamatorios, esclerosis en placa, encefalitis viral, trastornos relacionados con la desmielinación, así como el tratamiento de trastornos del dolor incluyendo trastornos del dolor neuropático y otras enfermedades que involucran la neurotransmisión cannabinoide incluyendo el tratamiento de un choque séptico, glaucoma, cáncer, diabetes, vómito, náusea, asma, enfermedades respiratorias, trastornos gastrointestinales, úlceras gástricas, diarrea y trastornos cardiovasculares.

ES 2 318 045 T3

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado de:

1-(4-clorofenil)-2-(2,4-diclorofenil)-N-(piperidin-1-il)-1H-imidazol-4-carboxamida,

5 1-(4-Clorofenil)-2-(2,4-diclorofenil)-N-(pirrolidin-1-il)-1H-imidazol-4-carboxamida,

N-(t-Butoxi)-1-(4-clorofenil)-2-(2,4-diclorofenil)-1H-imidazol-4-carboxamida,

1-(4-Clorofenil)-2-(2,4-diclorofenil)-N-fenil-1H-imidazol-4-carboxamida,

10

1-(4-Clorofenil)-N-ciclohexil-2-(2,4-diclorofenil)-1H-imidazol-4-carboxamida,

N-(Bencil)-1-(4-clorofenil)-2-(2,4-diclorofenil)-N-metil-1H-imidazol-4-carboxamida,

15

1-[1-(4-Clorofenil)-2-(2,4-diclorofenil)-4-(1H-imidazolil)carbonil] hexahidro-1H-azepina,

2-(4-Clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(piperidin-1-il)-1H-imidazol-4-carboxamida,

N-(t-Butoxi)-2-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-1H-imidazol-4-carboxamida,

20

2-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-5-metil-N-(piperidin-1-il)-1H-imidazol-4-carboxamida,

N-(t-Butoxi)-2-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxamida,

25

1-(4-Clorofenil)-2-(2,4-diclorofenil)-5-metil-N-(piperidin-1-il)-1H-imidazol-4-carboxamida,

N-(t-Butoxi)-2-(2,4-diclorofenil)-1-(4-clorofenil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxamida,

N-(t-Butoxi)-1-(4-clorofenil)-2-(2,4-diclorofenil)-5-etil-1H-imidazol-4-carboxamida,

30

1-(4-Clorofenil)-2-(2,4-diclorofenil)-5-etil-N-(piperidin-1-il)-1H-imidazol-4-carboxamida,

1-(4-Bromofenil)-N-(t-butoxi)-2-(2,4-diclorofenil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxamida,

35

1-(4-Bromofenil)-2-(2,4-diclorofenil)-5-metil-N-(piperidin-1-il)-1H-imidazol-4-carboxamida,

1-(4-Bromofenil)-N-(t-butoxi)-2-(2,4-diclorofenil)-5-etil-1H-imidazol-4-carboxamida,

40

1-(4-Bromofenil)-2-(2,4-diclorofenil)-5-etil-N-(piperidin-1-il)-1H-imidazol-4-carboxamida,

1-(4-Bromofenil)-N-ciclohexil-2-(2,4-diclorofenil)-5-etil-1H-imidazol-4-carboxamida,

1-(4-Bromofenil)-2-(2,4-diclorofenil)-5-etil-N-(n-pentil)-1H-imidazol-4-carboxamida,

45

1-(4-bromofenil)-2-(2,4-diclorofenil)-N-(piperidin-1-il)-1H-imidazol-4-carboxamida,

N-(t-Butoxi)-1-(4-bromofenil)-2-(2,4-diclorofenil)-1H-imidazol-4-carboxamida,

1-(4-Bromofenil)-2-(2,4-diclorofenil)-N-(pirrolidin-1-il)-1H-imidazol-4-carboxamida,

50

N-(Azepan-1-il)-1-(4-bromofenil)-2-(2,4-diclorofenil)-1H-imidazol-4-carboxamida,

1-(4-Clorofenil)-2-(2,4-diclorofenil)-N-(hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-1H-imidazol-4-carboxamida,

55

1-(4-Clorofenil)-2-(2,4-diclorofenil)-N-(4-fluorobencil)-1H-imidazol-4-carboxamida,

1-(4-Clorofenil)-2-(2-metoxi-4-clorofenil)-N-(piperidin-1-il)-1H-imidazol-4-carboxamida,

1-(4-Clorofenil)-N-ciclohexil-2-(2-metoxi-4-clorofenil)-1H-imidazol-4-carboxamida,

60

1-(4-Clorofenil)-2-(2-fluoro-4-clorofenil)-N-(piperidin-1-il)-1H-imidazol-4-carboxamida,

2-(2,4-Diclorofenil)-1-(4-fluorofenil)-N-(pipe/din-1-il)-1H-imidazol-4-carboxamida,

65

N-Ciclohexil-2-(2,4-diclorofenil)-1-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-4-carboxamida,

N-Ciclohexil-2-(2-fluoro-4-clorofenil)-1-(4-clorofenil)-1H-imidazol-4-carboxamida,

ES 2 318 045 T3

1-(4-Clorofenil)-2-(2-metoxi-4-clorofenil)-N-(n-pentil)-1H-imidazol-4-carboxamida,
2-(2,4-Diclorofenil)-1-(4-metoxifenil)-N-(piperidin-1-il)-1H-imidazol-4-carboxamida,
5 N-Ciclohexil-2-(2,4-diclorofenil)-1-(4-metoxifenil)-1H-imidazol-4-carboxamida,
1-(4-Clorofenil)-2-(2,4-diclorofenil)-N,N-dietil-1H-imidazol-4-carboxamida,
1-(4-Clorofenil)-N-ciclohexil-2-(2-trifluorometil-4-clorofenil)-1H-imidazol-4-carboxamida,
10 1-(4-Clorofenil)-N-(piperidin-1-il)-2-(2-trifluorometil-4-clorofenil)-1H-imidazol-4-carboxamida,
N-(1-Adamantyl)-1-(4-clorofenil)-2-(2-trifluorometil-4-clorofenil)-1H-imidazol-4-carboxamida,
15 1-(4-Clorofenil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2-(2-trifluorometil-4-clorofenil)-1H-imidazol-4-carboxamida,
2-(2,4-Diclorofenil)-1-(piridin-3-il)-N-(piperidin-1-il)-1H-imidazol-4-carboxamida,
N-Ciclohexil-2-(2,4-diclorofenil)-1-(piridin-3-il)-1H-imidazol-4-carboxamida,
20 2-(2,4-Diclorofenil)-1-(piridin-3-il)-N-(n-pentil)-1H-imidazol-4-carboxamida,
2-(2,4-diclorofenil)-5-metil-N-(piperidin-1-il)-1-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-4-carboxamida,
25 2-(2,4-diclorofenil)-N-(piperidin-1-il)-1-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-4-carboxamida,
N-Ciclohexil-2-(2,4-diclorofenil)-5-metil-1-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-4-carboxamida,
N-Ciclohexil-2-(2,4-diclorofenil)-1-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-4-carboxamida,
30 N-(1-ciclohexil)-2-(2,4-diclorofenil)-5-metil-1-(4-metoxifenil)-1H-imidazol-4-carboxamida,
1-(4-Clorofenil)-2-(2,4-diclorofenil)-N,N,5-trimetil-1H-imidazol-4-carboxamida,
35 1-(4-Cloropiridin-2-il)-2-(2,4-diclorofenil)-5-metil-N-(piperidin-1-il)-1H-imidazol-4-carboxamida,
1-(4-Cloropiridin-2-il)-2-(2,4-diclorofenil)-5-metil-N-(4-morpholinyl)-1H-imidazol-4-carboxamida,
N-(1-Azepanyl)-1-(4-Cloropiridin-2-il)-2-(2,4-diclorofenil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxamida,
40 1-(4-Cloropiridin-2-il)-N-ciclohexil-2-(2,4-diclorofenil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxamida,
1-(4-Cloropiridin-2-il)-2-(2,4-diclorofenil)-5-metil-N-(n-pentil)-1H-imidazol-4-carboxamida,
45 1-(4-Cloropiridin-2-il)-2-(2,4-diclorofenil)-N-(4-fluorobencil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxamida,
1-(4-Clorofenil)-N-ciclohexil-5-metil-2-(2-trifluorometil-4-clorofenil)-1H-imidazol-4-carboxamida,
1-(4-Clorofenil)-5-metil-N-(piperidin-1-il)-2-(2-trifluorometil-4-clorofenil)-1H-imidazol-4-carboxamida,
50 1-(4-Clorofenil)-2-(2-metoxi-4-clorofenil)-5-metil-N-(n-pentil)-1H-imidazol-4-carboxamida,
1-(4-Clorofenil)-2-(2-metoxi-4-clorofenil)-5-metil-N-(piperidin-1-il)-1H-imidazol-4-carboxamida,
55 N-Ciclohexil-1-(4-clorofenil)-2-(2-metoxi-4-clorofenil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxamida,
2-(2,4-Diclorofenil)-1-(4-fluorofenil)-5-metil-N-(piperidin-1-il)-1H-imidazol-4-carboxamida,
2-(2,4-Diclorofenil)-5-metil-1-(4-metoxifenil)-N-(piperidin-1-il)-1H-imidazol-4-carboxamida,
60 N-Ciclohexil-1-(4-fluoropheny)-2-(2,4-diclorofenil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxamida,
1-(4-Clorofenil)-5-metil-N-(n-pentil)-2-(2-trifluorometil-4-clorofenil)-1H-imidazol-4-carboxamida,
65 1-(4-Clorofenil)-2-(2-fluoro-4-clorofenil)-5-metil-N-(piperidin-1-il)-1H-imidazol-4-carboxamida,
1-(4-Clorofenil)-2-(2-fluoro-4-clorofenil)-5-metil-N-(n-pentil)-1H-imidazol-4-carboxamida,

ES 2 318 045 T3

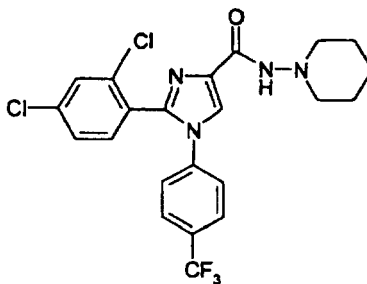
1-(4-Clorofenil)-N-(ciclohexil)-2-(2-fluoro-4-clorofenil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxamida,
1-(4-Clorofenil)-N-(ciclohexil)-2-(1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxamida,
5 1-(4-Clorofenil)-2-(1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il)-5-metil-N-(piperidin-1-il)-1H-imidazol-4-carboxamida,
2-(2-Clorofenil)-1-(3-fluorofenil)-5-metil-N-(piperidin-1-il)-1H-imidazol-4-carboxamida,
2-(2-Clorofenil)-1-(3-fluorofenil)-5-metil-N-(n-pentil)-1H-imidazol-4-carboxamida,
10 2-(2-Clorofenil)-N-ciclohexil-1-(3-fluorofenil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxamida,
2-(2-Clorofenil)-1-(3-fluorofenil)-N-(2-(4-fluorofenil)etil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxamida,
15 1-(4-Cloropiridin-2-il)-2-(2,4-diclorofenil)-5-etil-N-(piperidin-1-il)-1H-imidazol-4-carboxamida,
1-(4-Cloropiridin-2-il)-2-(2,4-diclorofenil)-5-etil-N-(4-morpholinil)-1H-imidazol-4-carboxamida,
N-(1-Azepanyl)-1-(4-Cloropiridin-2-il)-2-(2,4-diclorofenil)-5-etil-1H-imidazol-4-carboxamida,
20 1-(4-Cloropiridin-2-il)-N-ciclohexil-2-(2,4-diclorofenil)-5-etil-1H-imidazol-4-carboxamida,
1-(4-Cloropiridin-2-il)-2-(2,4-diclorofenil)-5-etil-N-(n-pentil)-1H-imidazol-4-carboxamida,
25 1-(4-Cloropiridin-2-il)-2-(2,4-diclorofenil)-5-etil-N-(4-fluorofenilmetil)-1H-imidazol-4-carboxamida,
1-(4-Clorofenil)-2-(2,4-diclorofenil)-N-(hexahidrociclopenta-[c]pirrol-2(1H)-il)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxa-
mida,
30 1-(4-Clorofenil)-2-(2,4-diclorofenil)-5-metil-N-fenil-1H-imidazol-4-carboxamida,
1-(4-Clorofenil)-2-(2,4-diclorofenil)-5-metil-N-(tetrahidro-2H-pyran-2-y)oxy)-1H-imidazol-4-carboxamida,
N-(Exo-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-1-(4-clorofenil)-2-(2,4-diclorofenil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxamida,
35 1-(4-Clorofenil)-2-(2,4-diclorofenil)-N-(2-fluoroetil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxamida,
1-(4-Clorofenil)-2-(2,4-diclorofenil)-N-(trans-4-hidroxyciclohexil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxamida,
40 1-[[1-(4-Clorofenil)-2-(2,4-diclorofenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il]carbonil]-4-hidroxypiperidine,
1-[[1-(4-Clorofenil)-2-(2,4-diclorofenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il]carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina,
N-(Endo-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-1-(4-clorofenil)-2-(2,4-diclorofenil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxamida,
45 1-(4-Clorofenil)-2-(2,4-diclorofenil)-N-(4-fluorobencil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxamida,
1-(4-Clorofenil)-2-(2,4-diclorofenil)-5-metil-N-(n-pentil)-1H-imidazol-4-carboxamida,
50 N-(Azepan-1-il)-1-(4-clorofenil)-2-(2,4-diclorofenil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxamida,
1-(4-Clorofenil)-2-(2,4-diclorofenil)-5-metil-N-(pirrolidin-1-il)-1H-imidazol-4-carboxamida,
1-(4-Clorofenil)-2-(2,4-diclorofenil)-5-metil-N-(morpholin-4-il)-1H-imidazol-4-carboxamida,
55 2-(2,5-Diclorofenil)-5-metil-1-fenil-N-(piperidin-1-il)-1H-imidazol-4-carboxamida,
N-Ciclohexil-2-(2,5-diclorofenil)-5-metil-1-fenil-1H-imidazol-4-carboxamida,
60 N-Ciclohexil-2-(2,4-diclorofenil)-1-(2,5-difluorofenil)-5-etil-1H-imidazol-4-carboxamida,
N-Ciclohexil-2-(2,4-diclorofenil)-1-(2,5-difluorofenil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxamida,
N-Ciclohexil-2-(1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il)-5-etil-1-fenil-1H-imidazol-4-carboxamida,
65 N-Ciclohexil-2-(2,5-diclorofenil)-5-etil-1-fenil-1H-imidazol-4-carboxamida,
2-(2,5-Diclorofenil)-5-etil-1-fenil-N-(piperidin-1-il)-1H-imidazol-4-carboxamida,

ES 2 318 045 T3

1-(4-Clorofenil)-5-metil-2-(3-metilpiridin-2-il)-N-(piperidin-1-il)-1H-imidazol-4-carboxamida,
1-(4-Clorofenil)-N-ciclohexil-5-metil-2-(3-metilpiridin-2-il)-1H-imidazol-4-carboxamida,
5 1-(4-Clorofenil)-2-(2,4-diclorofenil)-5-metil-N-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-4-carboxamida,
1-(4-Clorofenil)-2-(2,4-diclorofenil)-5-metil-N-(3-(trifluorometil)bencil)-1H-imidazol-4-carboxamida,
10 1-(4-Clorofenil)-2-(2,4-diclorofenil)-5-metil-N-(4-(trifluorometil)bencil)-1H-imidazol-4-carboxamida,
1-(4-Clorofenil)-N-ciclopentil-2-(2,4-diclorofenil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxamida,
1-(4-Clorofenil)-N-cicloheptil-2-(2,4-diclorofenil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxamida,
15 1-(4-bromofenil)-5-cloro-2-(2,4-dicloro-fenil)-N-(piperidin-1-il)-1H-imidazol-4-carboxamida,
1-(4-clorofenil)-5-cyano-2-(2,4-diclorofenil)-N-(piperidin-1-il)-1H-imidazol-4-carboxamida,
20 1-(4-Clorofenil)-2-(2,4-diclorofenil)-5-iodo-N-(piperidin-1-il)-1H-imidazol-4-carboxamida,
1-(4-Clorofenil)-N-ciclohexil-2-(2,4-diclorofenil)-5-iodo-1H-imidazol-4-carboxamida,
1-(4-Clorofenil)-5-cyano-N-ciclohexil-2-(2,4-diclorofenil)-1H-imidazol-4-carboxamida,

25 y sus sales.

12. El compuesto según la reivindicación 1, que es 2-(2,4-diclorofenil)-N-(piperidin-1-il)-1-(4-(trifluorometil)fe-
nil)-1H-imidazol-4-carboxamida, teniendo así la fórmula:



30 y sus sales.

45

50

55

60

65